

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 4, 2021

ISSN 2224-0586 (print), ISSN 2307-1230 (online)



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 17, № 4, 2021

ІНТОКСИКАЦІЇ СВИНЦЕМ
І ЙОГО НЕОРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ


ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

НОВА КОРОНАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ COVID-19:
СИМПТОМИ, ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ
У ТЯЖКОХВОРИХ ТА ПОМЕРЛИХ

АНАЛІЗ ПРИЧИН УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ
COVID-19 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРОЯВИ
В ТЯЖКОХВОРИХ ІЗ COVID-19 ТА ПОМЕРЛИХ

A RARE INTERESTING CASE OF FATAL
AIR EMBOLISM AFTER INTRAVENOUS CONTRAST
DURING COMPUTED TOMOGRAPHY

**ТЕМА НОМЕРА:
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
НЕВІДКЛАДНОЇ
МЕДИЦИНИ**

4

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора 7

Appeal of editor-in-chief 7

Науковий огляд

Scientific Review

Ткачишин В.С. (Київ, Україна)
Інтоксикації свинцем
і його неорганічними сполуками 9

V.S. Tkachyshyn (Kyiv, Ukraine)
Intoxications by lead
and its inorganic compounds 9

Трихліб В.І., Казмірчук А.П., Грушкевич В.В.,
Буракова Т.В. (Київ, Україна)
Нова коронавірусна інфекція (COVID-19):
симптоми, лабораторні показники крові
у тяжкохворих та померлих 16

V.I. Trykhlib, A.P. Kazmirchuk, V.V. Grushkevych,
T.V. Burakova (Kyiv, Ukraine)
New coronavirus disease (COVID-19):
symptoms, laboratory blood indicators
in the critically ill and dead patients 16

Галушко О.А., Лоскутов О.А.,
Трищинська М.А., Кучинська І.А.,
Болюк М.В. (Київ, Україна)
Аналіз причин ускладненого перебігу
COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом 26

O.A. Halushko, O.A. Loskutov,
M.A. Trishchynska, I.A. Kuchynska,
M.V. Boliuk (Kyiv, Ukraine)
Main causes of complicated COVID-19
in patients with diabetes mellitus 26

Хандога Е.В., Кочін І.В.,
Тєрєхов Р.Л., Остапенко А.О.,
Царьов В.В. (Запоріжжя, Україна)
Сучасні підходи до забезпечення гігієни рук
медичного персоналу в комплексі заходів
профілактики внутрішньолікарняних інфекцій
у закладах охорони здоров'я 35

E.V. Khandoga, I.V. Kochin,
R.L. Terekhov, A.A. Ostapenko,
V.V. Tsarjov (Zaporizhzhia, Ukraine)
Modern approaches to ensure hand hygiene
of medical staff in a measure complex
for prevention of nosocomial infections
in health facilities 35

Оригінальні дослідження

Original Researches

Demir U., Ince I., Aksoy M., Dostbil A., Ari M.A.,
Sulak M.M., Kose M., Tanios M., Ozmen O.
(Erzurum, Turkey; Cleveland, Ohio, USA)
Вплив превентивного застосування
декскетопрофену на менеджмент
післяопераційного больового синдрому
в пацієнтів, у яких використовують
міждрабинчасту блокаду під ультразвуковим
контролем при артроскопічній операції
на плечовому суглобі 42

Demir U., Ince I., Aksoy M., Dostbil A., Ari M.A.,
Sulak M.M., Kose M., Tanios M., Ozmen O.
(Erzurum, Turkey; Cleveland, Ohio, USA)
The Effect of Pre-emptive
Dexketoprofen Administration
on Postoperative Pain
Management in Patients
with Ultrasound Guided
Interscalene Block in Arthroscopic
Shoulder Surgery 42

Прохорова О.О., Бринза М.С. (Харків, Україна)
Безбольова ішемія міокарда у пацієнта
з цукровим діабетом 2-го типу
на прикладі клінічного випадку 49

O.O. Prokhorova, M.S. Brynza (Kharkiv, Ukraine)
Silent myocardial ischemia in patients
with type 2 diabetes mellitus:
a clinical case 49

Марцінів В.В. (Київ, Україна)
Застосування пекторальної
та паравертебральної блокади в хірургії
злоякісних новоутворень молочної залози
з позиції концепції швидкого відновлення 53

V.V. Martsiniv (Kyiv, Ukraine)
Efficacy of the pectoral nerve block
type II and paravertebral block
for enhanced recovery
after breast cancer surgery 53

УДК 616.988.7:578.834-089.5-06:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237723>

Галушко О.А., Лоскутов О.А., Тріщинська М.А., Кучинська І.А., Болюк М.В.
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Аналіз причин ускладненого перебігу COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом

Резюме. Актуальність. Із грудня 2019 року нова коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) впевнено й агресивно крокує по планеті. 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила коронавірусну хворобу COVID-19 пандемією. Серед основних факторів ризику розвитку і тяжкого перебігу COVID-19 називають похилий вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет (ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання. Проте останнім часом на підставі отриманих епідеміологічних даних ЦД не вважається фактором ризику зараження SARS-CoV-2, але він пов'язаний із більш тяжким перебігом даного захворювання і погіршенням результатів лікування. У чому ж причина ускладненого перебігу COVID-19 у хворих на ЦД? Необхідність дати відповідь на дане питання зумовила проведення цього дослідження. **Мета:** встановити причини ускладненого перебігу COVID-19 у хворих на цукровий діабет. **Матеріали та методи.** Був проведений пошук публікацій за допомогою пошукових систем PubMed та Google Scholar за ключовими словами: COVID-19, цукровий діабет, гіперглікемія, порушення вуглеводного обміну, ускладнення. **Результати.** В огляді наукової літератури розглянуті основні причини і патогенетичні механізми розвитку ускладнень перебігу COVID-19 у хворих на ЦД. Визначено групи факторів, що погіршують перебіг захворювань, і доведено, що сучасне лікування COVID-19 у хворих на ЦД має враховувати всі наявні фактори ризику і включати багатодисциплінарний командний підхід із залученням фахівців із невідкладної медицини, ендокринології, інфекційних захворювань, респіраторної підтримки, дієтології та реабілітації. **Висновки.** Основними причинами, що погіршують перебіг COVID-19 у хворих на ЦД, є: 1) особливості власне ЦД і взаємовплив ЦД і COVID-19; 2) вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні обох захворювань; 3) недоліки в організації лікування і догляду за хворими. Головний фактор, що має вирішальне значення у веденні таких пацієнтів, — нормалізація рівня глікемії і вуглеводного балансу, якої потрібно досягати усіма можливими засобами.

Ключові слова: COVID-19; цукровий діабет; гіперглікемія; ускладнення

Вступ

Із грудня 2019 року нова коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) впевнено й агресивно крокує по планеті. 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила коронавірусну хворобу COVID-19 пандемією [1]. Серед основних факторів ризику розвитку і тяжкого перебігу COVID-19 називають похилий вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет (ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні та цереброваскулярні захворю-

вання. Проте останнім часом на підставі отриманих епідеміологічних даних ЦД не вважається фактором ризику зараження SARS-CoV-2, але він пов'язаний із більш тяжким перебігом даного захворювання [2]. У чому ж причина ускладненого перебігу COVID-19 у хворих на цукровий діабет? Необхідність дати відповідь на дане питання зумовила проведення цього дослідження.

Мета: встановити причини ускладненого перебігу COVID-19 у хворих на цукровий діабет.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Галушко Олександр Анатолійович, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net

For correspondence: Oleksandr Halushko, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленого завдання був проведений пошук публікацій за допомогою пошукових систем PubMed та Google Scholar за ключовими словами: COVID-19, цукровий діабет, гіперглікемія, гіпоглікемія, ускладнення. У результаті проведеного пошуку за вказаними термінами знайдені 1459 публікацій, оприлюднених із початку епідемії в грудні 2019 року по 30 травня 2020 року.

Результати та їх обговорення

Огляд літературних джерел доцільно розпочати з відповіді на питання, чи дійсно наявність у людини цукрового діабету погіршує перебіг COVID-19. Аналіз поширеності ЦД у хворих на COVID-19 залежно від тяжкості стану пацієнтів наведений у табл. 1.

Аналіз наведених даних дозволяє простежити чітку тенденцію: чим тяжчим був стан хворих, тим частіше в даній когорті зустрічався ЦД. Показові дані наведені в китайському дослідженні С. Wu et al. (2020): у хворих із легким перебігом інфекції ЦД реєструвався в 5,1 % випадків, у хворих, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії (ВІТ), — у 19 % пацієнтів, і серед померлих хворих — у 25,0 % [13]. Подібну картину відображено в американському дослідженні, що провела CDC COVID-19 Response Team. Поширеність ЦД у даному дослідженні становила в легких хворих 6 %, у тяжких, але не госпіталізованих у ВІТ — 24 %, у пацієнтів ВІТ — 32 % [7].

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

Проведений аналіз літературних джерел дозволяє виділити три групи факторів, які, на нашу думку, погіршують перебіг інфекційного захворювання у хворих на ЦД:

1. Особливості власне ЦД, взаємний вплив ЦД на COVID-19 і навпаки.
2. Вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні обох захворювань.
3. Недоліки в організації лікування і догляду за пацієнтами.

Розглянемо всі причини послідовно.

Особливості власне цукрового діабету і взаємний вплив діабету і COVID-19

Сьогодні існує лише обмежена кількість експериментальних досліджень, які безпосередньо стосуються ролі гіперглікемії та ЦД у патогенезі та прогнозі вірусних респіраторних захворювань [16]. Так, у дослідженні М.Е. Mogra et al. (2018) було показано, що підвищений рівень глюкози в крові може безпосередньо збільшувати концентрацію глюкози в секретах слизової оболонки дихальних шляхів [17]. *In vitro* внаслідок впливу підвищених концентрацій глюкози на епітеліальні клітини легень значно зростає кількість випадків проникнення вірусу та його реплікація, що дозволяє припустити, що гіперглікемія може посилити реплікацію вірусу *in vivo*. Підвищений рівень глюкози може також приводити до пригнічення противірусної імунної відповіді. Дані результати узгоджуються з дослідженнями пацієнтів, інфікованих високопатогенним пташиним грипом, коли гіперглікемія асоціювалася з летальним наслідком. Гіперглікемія також може впливати на легеневу функцію

Таблиця 1. Поширення цукрового діабету у хворих на COVID-19 залежно від тяжкості стану

Автори	Країна	Кількість хворих, n	Вік, роки	Легкий ступінь, %	Середній ступінь/не ВІТ, %	Тяжкий ступінь/ВІТ, %	Померли, %
Hu L. et al. [3]	Китай	323	61 (23–91)	9,3	15,1	42,3	30,2
Huang R. et al. [4]	Китай	202	44 (33–54)	6,1	–	34,8	–
Itelman E. et al. [5]	Ізраїль	162	52 ± 20	12,0	25,0	30,8	–
Fadini G.P. et al. [6]	Італія	355	80,5 (31–103)	–	–	–	35,5
CDC COVID-19 Response Team [7]	США	7162	–	6	24	32	–
Bhatraju P.K. et al. [8]	США	24	64 ± 18	–	–	58	–
Wu J. et al. [9]	Китай	280	43,12 ± 19,02	3,05	–	33,73	–
Wang D. et al. [10]	Китай	138	56 (42–68)	5,9	–	22,2	–
Zhou F. et al. [11]	Китай	191	56 (46–67)	–	14	–	31
Korean Society of Infectious Diseases [12]	Південна Корея	54	75,5 (35–93)	–	–	–	29,6
Wu C. et al. [13]	Китай	201	51 (43–60)	5,1	–	19,0	25,0
Argenziano M.G. et al. [14]	США	1000	63 (50–75)	26	37,8	42,8	–
Zhang J.J. et al. [15]	Китай	140	57 (25–87)	–	11,0	13,8	–

так, що індукована вірусом грипу дихальна дисфункція посилюється в пацієнтів із ЦД. У тваринних моделях хвороби діабет асоціюється з численними структурними змінами легень, зокрема з посиленою проникністю судинної оболонки та колапсом альвеолярного епітелію [18].

Інша причина, що ускладнює перебіг коронавірусної хвороби, — особливості вегетативної іннервації у хворих на ЦД. Тяжкість COVID-19 при діабеті може бути прихована більш м'якими проявами вірусної інфекції, оскільки пацієнти з ЦД менше відчувають лихоманку, озноб, скутість грудної клітки та задишку [19]. Даний 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. Унаслідок цього у хворих на ЦД часто реєструють «безбольовий» інфаркт міокарда [20]. Те саме може спостерігатися і в пацієнтів із діабетом, коли при діагностованому COVID-19 симптоми недооцінюються пацієнтом, а адекватне лікування не проводиться вчасно і в повному обсязі. Як результат — допомога відтермінується, розвиваються ускладнення, результати лікування погіршуються.

Наступний механізм, що ускладнює перебіг коронавірусної хвороби, — порушення функції підшлункової залози на фоні інфекції. Вважається, що коронавірус SARS-CoV-2 призводить до тимчасових порушень функції клітин острівців підшлункової залози [21]. Установлено, що коронавіруси прикріплюються до клітин-хазяїнів за допомогою дипептидилпептидази-4 (DPP-4), що фізіологічно бере участь у модуляції дії інсуліну і як фермент відіграє головну роль у метаболізмі глюкози і відповідає за деградацію інкретинів, таких як глюкагоноподібний пептид 1 (GLP-1) [22, 23]. Гіперглікемія, відзначена в пацієнтів із COVID-19, може бути викликана за допомогою таких (або аналогічних) механізмів [24]. Питання доцільності призначення цукрознижувальних препаратів інгібіторів DPP-4 в умовах пандемії COVID-19 активно обговорювалося в науковій літературі, й на сьогодні немає даних стосовно необхідності відмінити лікування даними препаратами.

Ще один феномен, який спостерігається при розвитку вірусної інфекції у хворих із ЦД, — взаємообтяжувальний вплив захворювань. Так, сама по собі гіперглікемія може негативно впливати на функції легень та імунну відповідь [25], а 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, крім діабету, мали високий ризик розвитку тяжкої пневмонії, вивільнення пов'язаних із травмами тканин ферментів, надмірних неконтрольованих реакцій на запалення та гіперкоагуляційного стану, пов'язаного з порушенням регуляції обміну глюкози [26]. Крім того, рівень сироваткових біомаркерів запалення, таких як IL-6, С-реактивний білок, сироватковий феритин, протромбіновий індекс, D-димер, був значно вищим ($p < 0,01$) у хворих на діабет порівняно з

хворими без ЦД, що свідчить про розвиток більш широкого комплексу запальних реакцій у пацієнтів із діабетом, а це, зі свого боку, із часом призводить до швидкого погіршення перебігу COVID-19 [26].

Зі свого боку, COVID-19 може погіршити перебіг ЦД у хворих. Як підкреслюють E. Maddaloni, R. Buzzetti (2020), взаємодія між COVID-19 та діабетом може бути двонаправленою, оскільки SARS-CoV-2 потенційно може погіршити перебіг наявного діабету або навіть схильність до діабету в осіб, які не страждають від ЦД [19].

Так, у тяжкохворих пацієнтів, у тому числі і у хворих на COVID-19, часто реєструються гіперглікемія та інсулінорезистентність. Вони є результатом вивільнення контрінсулярних гормонів, таких як глюкагон, кортизол та адреналін, а також підвищення рівня прозапальних цитокінів, таких як IL-6 та TNF- α , що призводить до «цитокінового шторму» [27]. Їх дія на чутливі до інсуліну тканини призводить до зниження поглинання глюкози в м'язах, посиленого ліполізу та збільшення синтезу глюкози в печінці [28].

COVID-19 також може проявлятися диспептичними симптомами, такими як блювання та діарея, що призводять до зневоднення [29]. Дослідження J. Li et al. (2020) показало, що інфекція SARS-CoV-2 була пов'язана з кетоацидозом у 12 % хворих на діабет [30].

Загальновизнано, що певні вірусні захворювання можуть викликати автоімунний діабет типу 1 у генетично схильних пацієнтів або навіть спричинити бурхливий розвиток діабету від масового колапсу β -клітин [33]. COVID-19 використовує рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту типу 2 (АПФ-2) як «шлюз» для вторгнення в клітини-мішені людини [31]. Даний фермент експресується різними тканинами та типами клітин, включаючи і легені, а також з ендокринною частиною підшлункової залози [31]. У дослідженні J.K. Yang et al. (2010) було висловлене припущення, що зараження SARS-CoV, що також використовує рецептор АПФ-2 як рецептор входу може пошкодити острівці Лангерганса, викликаючи гіперглікемію під час інфекції [21]. У дослідженні D.J. Drucker (2020) повідомлено про травму підшлункової залози, що характеризувалася підвищенням рівня плазмової амілази та ліпази в 17 % пацієнтів із COVID-19, серед яких 67 % мали помірно підвищений рівень глюкози в плазмі [32].

Вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні цукрового діабету та COVID-19 **Інгібітори АПФ**

Препарати інгібіторів АПФ на сьогодні є найбільш дискусійною групою лікарських засобів, що часто використовують у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ЦД, у тому числі при розвитку в них коронавірусної хвороби. Хоча добре відомий АПФ-І сприяє конверсії ангіотензину I (АТ I) до АТ II, його гомологічний аналог АПФ-2 є ферментом, пов'язаним із мембраною (карбоксіпептидазою), який зазвичай сприяє інактивації АТ II і тому фізіологічно протидіє активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [31–33].

АПФ-2 виконує багато фізіологічних ролей, зокрема негативна регуляція РААС та полегшення транспорту амінокислот. Нещодавно АПФ-2 був ідентифікований як рецептор SARS-CoV-2, що забезпечує критичний зв'язок між імунітетом, запаленням та серцево-судинними захворюваннями [34]. АПФ-2 також діє як рецептор, який дозволяє потрапляти коронавірусам (SARS-CoV-2 та SARS-CoV) у клітини людини [35]. SARS-CoV-2, шойно зв'язаний з АПФ-2, активується трансмембранною сериною протеазою типу 2 (TMPRSS2) для сприяння інвазії та реплікації вірусу всередині клітин-мішеней людини включно з пневмоцитами типу II [35]. З іншого боку, АПФ-2 відіграє вирішальну роль у підтримці гомеостазу глюкози та функції В-клітин [32, 36].

Інгібітори АПФ зазвичай пригнічують АПФ-1, але не АПФ-2 [37]. Проте дослідження показали, що дані ліки посилюють регуляцію рецептора АПФ-2, який вірус SARS-CoV-2 використовує для входу в клітини хазяїна [38]. Зі свого боку, вторгнення SARS-CoV-2 у клітини альвеолярного епітелію людини часто призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) — клінічного стану з високою смертністю, з яким пов'язують поганий прогноз пацієнтів із COVID-19 [39]. Крім того, ЦД збільшує експресію АПФ-2, як показано в декількох експериментальних моделях [40, 41], й отримане в результаті збільшення вірусного навантаження також може пояснити більш тяжкий перебіг COVID-19 у хворих на діабет [42]. Усе це може ускладнювати перебіг COVID-19 і погіршувати стан хворих, які приймають інгібітори АПФ. У деяких публікаціях пропонується замінити інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II у хворих на артеріальну гіпертензію та ЦД на інші групи препаратів, наприклад на блокатори кальцієвих каналів [43].

Проте є й інші твердження. Зокрема, група американських і голландських дослідників під керівництвом А.Н.Дансера (Danseur et al. (2020)) стверджують, що інгібітори АПФ не пригнічують АПФ-2, оскільки АПФ-1 та АПФ-2 є різними ферментами, а отже, інгібітори АПФ 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 проникнення коронавірусу SARS-CoV-2, збільшуючи експресію АПФ-2 [35]. Із цією позицією згодні й деякі інші дослідники. Більше того, невідомо, чи не несуть такого ж ризику альтернативні антигіпертензивні засоби. Ураховуючи недостатність доказової бази, Європейська медична асоціація (ЕМА) радить не припиняти прийом препаратів групи інгібіторів АПФ в умовах пандемії COVID-19 [44].

Ібупрофен та інші нестероїдні протизапальні засоби

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) часто використовують для лікування гіпертермії при вірусних інфекціях. Проте в дослідженні М. Дей (Day (2020)) було продемонстровано чотири випадки, коли в молодих пацієнтів із COVID-19, які не мали жодних основних

проблем зі здоров'ям, розвивалися серйозні симптоми після використання НПЗП на ранній стадії захворювання [45]. Дещо раніше в дослідженні G. Voiriot et al. (2019) були описані випадки складного перебігу з підвищеною частотою емпієми, кавітацією легенів та тривалим перебуванням у ВІТ пацієнтів, у яких НПЗП застосовувались на фоні пневмонії [46]. Однак сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я відзначає поточну відсутність доказів щодо розвитку тяжких побічних явищ та потреби використання додаткової медичної допомоги (госпіталізація, заходи інтенсивної терапії, киснева підтримка) у пацієнтів із COVID-19 внаслідок використання НПЗП [47].

НПЗП, у тому числі ібупрофен, слід з обережністю застосовувати пацієнтам із супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Протипоказано використання НПЗП у разі ниркової недостатності [48]. В огляді NICE (Великобританія, 2020) зазначено, що наявні дані свідчать про те, що, хоча протизапальна дія НПЗП зменшує гострі симптоми (наприклад, гарячку), дані препарати можуть або не впливати, або погіршувати довгострокові результати лікування, можливо, через маскування симптомів прогресування гострої інфекції дихальних шляхів. Необхідні додаткові докази з рандомізованих клінічних досліджень для підтвердження впливу НПЗП на перебіг COVID-19 [49].

Використання НПЗП для лікування гарячки в пацієнтів із COVID-19 продовжує обговорюватися. Поки не знайдеться більше доказів, кампанія з виживання при сепсисі (2020) пропонує для тяжкохворих дорослих із COVID-19 для лікування гарячки використовувати ацетамінофен (парацетамол) [50]. Крім того, слід зауважити, що використання НПЗП у хворих із діабетичною нефропатією протипоказане через можливість розвитку гострої ниркової недостатності. Тому вважаємо доцільним у хворих на ЦД та COVID-19 для лікування болювого синдрому чи гіпертермії відмовитися від ібупрофену та інших НПЗП і використовувати парацетамол.

Глюкокортикостероїди

У тяжкохворих пацієнтів протоколи лікування часто включають широке використання глюкокортикостероїдів (ГКС), що значно погіршує пов'язану з інфекцією гіперглікемію. У звіті італійського Вищого інституту здоров'я (ISS — Istituto Superiore di Sanità) зазначено, що ГКС застосовувались у 34 % пацієнтів ВІТ [51]. У той же час терапія з використанням ГКС підвищує рівень глюкози у 80 % пацієнтів із діабетом та в багатьох пацієнтів без діабету, що може збільшити ризик смертності від коронавірусної інфекції [52]. Слід пам'ятати, що ГКС не показані всім тяжкохворим на COVID-19. Кампанія з виживання при сепсисі (Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID19)) рекомендує використовувати ГКС лише для пацієнтів, яким проводиться штучна вентиляція легень, та й то тільки у хворих із тяжким ГРДС, а також у хворих із рефрактерним шоком і не використовувати у хворих без ГРДС та при інших рутинних випадках

[50]. Якщо хворому необхідно призначити кортикостероїди, то рівень глюкози слід ретельно контролювати для підтримання еуглікемії, що сприяє оптимальним дихальній та імунологічній функціям [50].

Гідроксихлорохін

Гідроксихлорохін та хлорохін використовуються для профілактики та лікування малярії і деяких аутоімунних станів, таких як ревматоїдний артрит та системний червоний вовчак. Розглядаються дослідниками як один із потенційних союзників для боротьби проти COVID-19 [48]. 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 із летальним наслідком [53]. Відзначається також, що при застосуванні гідроксихлорохіну часто спостерігається подовження інтервалу QT, що може призводити до небезпечних аритмій [54]. Цікаво, що в згаданому дослідженні в десяти пацієнтів введення гідроксихлорохіну було припинено достроково через побічні явища: непереносливу нудоту, гіпоглікемію та один випадок шлуночкової аритмії (torsades de pointes) [54]. Крім того, у хворих на ЦД на фоні лікування гідроксихлорохіном може виникати тяжка гіпоглікемія [55].

Варто пам'ятати, що молекула гідроксихлорохіну має гіпоглікемічну дію і використовується в Індії як альтернативний засіб, що знижує рівень глюкози [56]. Механізми, що лежать в основі даного гіпоглікемічного ефекту, недостатньо вивчені; серія складних молекулярних ефектів може покращити як чутливість до інсуліну, так і секрецію інсуліну [29]. Дозування препаратів, що знижують глюкозу, слід відповідно коригувати.

Проте є й окремі позитивні відгуки. Зокрема, A.K. Singh et al. (2020) вважають, що, урахувавши мінімальний ризик при застосуванні, багаторічний досвід використання при інших захворюваннях, економічну ефективність та доступність, гідроксихлорохін та хлорохін можуть бути розглянуті для клінічного використання як експериментальні препарати, навіть у хворих із супутнім ЦД [56]. Урахувавши дані літератури, вважаємо, що гідроксихлорохін може застосовуватися у хворих на ЦД та COVID-19 лише у виняткових випадках у рамках клінічних досліджень і, звичайно, тільки в стаціонарі, в умовах ретельного моніторингу, і не можуть використовуватися хворими для самолікування.

Азитроміцин

Азитроміцин — антибіотик широкого спектра дії з групи макролідів, що має активність проти бактерій та інших мікроорганізмів. Щодо застосування азитроміцину разом із гідроксихлорохіном при COVID-19 сьогодні існує недостатньо доказів або докази суперечливі [48]. У дослідженні P. Gautret et al. (2020) отримано позитивний результат у 6 пацієнтів з ураженням нижніх дихальних шляхів при COVID-19, пролікованих гідроксихлорохіном разом з азитроміцином [57]. У дослідженні E.S. Rosenberg et al. (2020) серед 1438 госпіталізованих пацієнтів із діагнозом COVID-19 у Нью-Йорку

лікування азитроміцином було проведено у 211 хворих, серед яких було 58 (27,5 %) осіб із ЦД. При цьому зазначене лікування не призвело до змін у рівні летальності [58]. Якщо азитроміцин передбачається використовувати для лікування COVID-19, слід переглянути призначення та відмінити непотрібні ліки, які можуть подовжити інтервал QT; пацієнтам із відомим спадковим синдромом тривалого QT або наявною в анамнезі поліморфною шлуночковою тахікардією типу «пірует» (torsade de pointes), індукованою лікарськими засобами, рішення щодо використання даних препаратів слід приймати лише після консультації з кардіологом [48].

Метформін

Метформін був затверджений FDA в 1995 році як пероральний гіпоглікемічний засіб, що став одним із найбільш часто призначених антидіабетичних препаратів у всьому світі [59]. Останнім часом було висловлено припущення, що метформін може пригнічувати активність вірусів через підвищення чутливості до інсуліну [60]. У США з 2002 по 2012 рік було проведено ретроспективне когортне дослідження для літніх пацієнтів віком понад 65 років та ЦД в анамнезі, які були госпіталізовані з пневмонією. Цікаво, що попереднє введення метформіну в даних пацієнтів було пов'язане зі значно меншою смертністю [61]. На думку окремих авторів, доцільно доповнити показання для використання в інструкції метформіну: як засіб допоміжної терапії для зменшення ризику смертності від COVID-19 у пацієнтів літнього віку, з ожирінням та діабетом через зменшення ваги та зниження ризику пневмонії [62]. Крім того, є повідомлення про ефективність метформіну при супутніх захворюваннях печінки та функціональних змінах печінки на фоні інфекції SARS-CoV-2 [63]. Проте більшість дослідників з обережністю ставляться до можливості застосування метформіну при коронавірусній хворобі. Так, L. Orioli et al. (2020) вважають, що пацієнтам із тяжкими формами COVID-19 слід відмінити метформін через ризик виникнення лактатацидозу [29].

Таким чином, при тяжких формах COVID-19 слід відмінити метформін та інгібітори SGLT-2, враховуючи їх власний ризик лактатацидозу та кетоацидозу відповідно. А в разі глибокої декомпенсації ЦД і при порушеннях свідомості обов'язковим є перехід на інсулін як оптимальний спосіб корекції порушень вуглеводного обміну.

Недоліки в організації лікування і догляду за хворими

Уже на амбулаторному етапі виявляються перші недоліки в лікуванні хворих на COVID-19 при супутньому ЦД. Відомо, що більшість пацієнтів із діабетом скасовують звичайні візити до ендокринолога. У багатьох хворих розвивається надмірний стрес, пов'язаний із соціальною ізоляцією та недостатністю фізичних навантажень, що сприяє погіршенню глікемічного контролю та ще більше підвищує ризик розвитку COVID-19 у даній вразливої категорії пацієнтів [16]. Неправильна організація амбулаторного прийому, недостатнє і незбалансоване харчування, відсутність за-

безпеченості 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.

На стаціонарному етапі лікування виникає не менше проблем в організації ведення хворих на ЦД та COVID-19. Так, експериментальні дані підтверджують важливу тезу про те, що контроль глікемії може сприятливо впливати на клінічні результати в пацієнтів із супутнім діабетом та вірусними респіраторними захворюваннями, такими як COVID-19 [16]. У той же час, як показав досвід в епіцентрах спалаху інфекції, більшість фахівців із невідкладних станів не є професійними ендокринологами, і в них можуть бути відсутні стурбованість рівнем глюкози в крові пацієнта та недостатній клінічний досвід терапії діабету, що може призвести до різких коливань глікемії і розвитку гострих порушень вуглеводного обміну у хворих на діабет [64]. Тому дуже важливо підвищити обізнаність серед лікарів, які безпосередньо займаються лікуванням хворих на COVID-19, про важливість контролю глікемії в даних пацієнтів і налагодити своєчасний стандартизований менеджмент глікемії у хворих на діабет із COVID-19.

У дослідженні J. Zhou і J. Tan (2020) звертають увагу на те, що під час перебування в стаціонарі з карантинном неможливо здійснювати фізичні вправи через обмежений простір у приміщенні та знижену респіраторну функцію хворого. Крім того, дієта для хворих на COVID-19 або персоналізована дієта часто недоступні [65], у той час як у дослідженні X. Li et al. (2020) показано, що недостатнє і неправильне харчування часто спостерігається в пацієнтів із тяжким перебігом захворювання [66].

У зв'язку із зазначеними факторами оптимальне лікування хворих на COVID-19 при супутньому ЦД повинно включати багатодисциплінарний командний підхід із залученням фахівців із невідкладної медицини, ендокринології, інфекційних захворювань, респіраторної підтримки, дієтології та реабілітації.

Проведений аналіз дозволяє стверджувати: головним фактором, що має вирішальне значення у веденні хворих на COVID-19 із супутнім ЦД, є нормалізація рівня глікемії і вуглеводного балансу, яку потрібно досягти усіма можливими засобами.

Висновки

1. Найявний ЦД може ускладнювати перебіг COVID-19, погіршувати стан хворих та підвищувати летальність.

2. Аналіз літературних джерел дозволяє виділити три групи причин, які погіршують перебіг інфекційного захворювання у хворих на ЦД:

1) особливості власне ЦД і взаємовплив діабету і COVID-19;

2) вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні обох захворювань;

3) недоліки в організації лікування і догляду за хворими.

3. Головним фактором, що має вирішальне значення у веденні хворих на COVID-19 при супутньому ЦД, є нормалізація рівня глікемії і вуглеводного балансу, яку потрібно досягти усіма можливими засобами.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Mankovsky B., Halushko O. COVID-19 in diabetes patients in Ukraine: lessons for doctors and patients. *Georgian Med. News.* 2020 Apr. (301). 105-112. PMID: 32535573.
2. Kosinski C., Zanchi A., Wojtusiszyn A. [Diabetes and COVID-19 infection]. *Rev. Med. Suisse.* 2020, May 6. 16(692). 939-943.
3. Hu L., Chen S., Fu Y., Gao Z., Long H., Wang J.M., Ren H.W., Zuo 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.
4. Huang R., Zhu L., Xue L., Liu L., Yan X., Wang J., Zhang B., Xu T. 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.
5. Itelman E., Wasserstrum Y., Segev A., Avaky C., Negru L., Cohen D. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R., Jerome K.R., Nalla A.K. 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.
9. Wu J., Li W., Shi X., Chen Z., Jiang B., Liu J. 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.
10. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. 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.
11. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. 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.
12. 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.

13. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. 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.
14. Argenziano M.G., Bruce S.L., Slater C.L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ.* 2020. 369. m1996. Published 2020, May 29. doi:10.1136/bmj.m1996
15. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q., Akdis C.A., Gao Y.D. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020, Feb 19. doi: 10.1111/all.14238.
16. Hill M.A., Mantzoros C., Sowers J.R. Commentary: COVID-19 in Patients with Diabetes. *Metabolism.* 2020, Mar 24. 154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217
17. Morra M.E., Van Thanh L., Kamel M.G., Ghazy A.A., Al-tibi A.M.A., Dat L.M. et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Rev. Med. Virol.* 2018. 28: e1977. doi: 10.1002/rmv.1977.
18. Philips B.J., Meguer J.X., Redman J., Baker E.H. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med.* 2003. 12. 2204-2210.
19. 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.
20. Fu R., Li S.D., Song C.X., Yang J.A., Xu H.Y., Gao X.J. 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.
21. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. 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.
22. Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Prokscha A., Naim H.Y., Müller M.A. 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.
23. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Mller M.A., Dijkman R. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013, Mar 14. 495(7440). 251-254. doi: 10.1038/nature12005.
24. 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.
25. Klonoff D.C., Umpierrez G.E. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism.* 2020, Apr 7. 154224. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154224.
26. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C. 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.
27. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.* 2020, Apr 10. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
28. Robinson L.E., van Soeren M.H. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin. Issues.* 2004 Jan-Mar. 15(1). 45-62.
29. Orioli L., Hermans M.P., Thissen J.P., Maiter D., Vandeleene B., Yombi J.C. COVID-19 in diabetic patients: related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020, May 12. pii: S0003-4266(20)30068-8. doi: 10.1016/j.ando.2020.05.001.
30. Li J., Wang X., Chen J., Zuo X., Zhang H., Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes. Metab.* 2020, Apr 20. doi: 10.1111/dom.14057.
31. Ziegler C.G.K., Allon S., Nyquist S.K., Mbanjo I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020, Apr 24. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035
32. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2020, Apr 15. doi: 10.1210/edrv/bnaa011.
33. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, Apr 23. 382(17). 1653-1659.
34. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J. 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.
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. Shoemaker R., Yannikouris F., Thatcher S., Cassis L. ACE2 deficiency reduces β -cell mass and impairs β -cell proliferation in obese C57BL/6 mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015, Oct 1. 309(7). 621-631.
37. Alexandre J., Cracowski J.L., Richard V., Bouhanick B., Drugs, COVID-19' working group of the French Society of Pharmacology, Therapeutics. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.005
38. 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.
39. 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.
40. Soro-Paavonen A., Gordin D., Forsblom C., Rosengard-Barlund M., Waden J., Thorn L. 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). 375-383. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f04b6.
41. Gilbert A., Liu J., Cheng G., An C., Deo K., Gorret A.M., Qin X. 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.
42. Stein R. COVID-19: Risk Groups, Mechanistic Insights, and Challenges. *Int. J. Clin. Pract.* 2020, Apr 7. e13512. doi: 10.1111/ijcp.13512.
43. 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.
44. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>.

ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic

45. 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.

46. Voiriot G., Philippot Q., Elabbadi A., Elbim C., Chalumeau, Fartoukh M. 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). 786. doi.org/10.3390/jcm8060786. pii.

47. 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](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)

48. Zastosuvannya likiv pry COVID-19. Spetsproekt Derzhavnoho ekspertnoho tsentru MOZ. [The use of drugs in COVID-19. Special project of the State Expert Center of the Ministry of Health]. Retrieved from <http://covid19.dec.gov.ua> [In Ukrainian].

49. Acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. NICE Evidence review. <https://www.nice.org.uk/advice/es23/evidence/evidence-review-pdf-8717218669>

50. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020, Mar 28. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.

51. Gentile S., Strollo F., Ceriello A. The Need for Diabetes Care Customization in the ICU at the Time of SARS-CoV-2 Outbreak. *Diabetes Ther.* 2020, Apr 29. 1-3. doi: 10.1007/s13300-020-00824-y.

52. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., Yuan S.Y. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006 Jun. 23(6). 623-628.

53. Liu J., Cao R., Xu M., Wang X., Zhang H., Hu H. 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.

54. Mercurio N.J., Yen C.F., Shim D.J., Maher T.R., McCoy C.M., Zimetbaum P.J., Gold H.S. 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.

55. 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.

56. Singh A.K., Singh A., Shaikh A., Singh R., Misra A. 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.

57. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M. 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.

58. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J. 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.

59. EL-Arabey A.A. Update on off label use of metformin for obesity. *Prim. Care Diabetes.* 2018. 12(3). doi: 10.1016/j.pcd.2018.02.004.

60. Chen Y., Gu F., Guan J.L. Metformin Might Inhibit Virus through Increasing Insulin Sensitivity. *Chin Med. J. (Engl.)*. 2018. 131(3). 376-377. doi: 10.4103/0366-6999.223856.

61. Mortensen E., Anzueto A. Association of metformin and mortality for patients with diabetes who are hospitalized with pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2018. 52. Suppl. 1. 62. PA2639.

62. El-Arabey A.A., Abdalla M. Metformin and COVID-19: A novel deal of an Old Drug [published online ahead of print, 2020, Apr 29]. *J. Med. Virol.* 2020. 10.1002/jmv.25958. doi: 10.1002/jmv.25958.

63. Penlioglou T., Papachristou S., Papanas N. COVID-19 and Diabetes Mellitus: May Old Anti-diabetic Agents Become the New Philosopher's Stone? [published online ahead of print, 2020, May 7]. *Diabetes Ther.* 2020. 1-3. doi: 10.1007/s13300-020-00830-0.

64. Wang A., Zhao W., Xu Z., Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020, Mar 13. 162. 108118. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.

65. Zhou J., Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism.* 2020, Mar 24. 107. 154216. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154216.

66. Li X., Wang L., Yan S., Yang F., Xiang L., Zhu J. et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020, Apr 3. pii: S1201-9712(20)30186-7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.053.

Отримано/Received 15.04.2021

Рецензовано/Revised 04.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.05.2021 ■

Information about the authors:

Halushko Oleksandr, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7027-8110>.

Loskutov Oleg, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3595-5611>.

Trishchynska Maryna, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>.

Kuchynska Inna, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5552-9284>

Boliuk Mariana, graduate student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9394-4179>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.A. Halushko, O.A. Loskutov, M.A. Trishchynska, I.A. Kuchynska, M.V. Boliuk
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Main causes of complicated COVID-19 in patients with diabetes mellitus

Abstract. Background. Since December 2019, the new coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been marching confidently and aggressively across the planet. On March 11, 2020, the World Health Organization has declared COVID-19 a pandemic. Among the risk factors for the development and severe course of COVID-19, there are old age, arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular and cerebrovascular diseases. However, recently, based on the epidemiological data obtained, diabetes mellitus is no longer considered a risk factor for infection with SARS-CoV-2, but the presence of concomitant diabetes is associated with a more severe course of COVID-19 and deterioration in treatment outcomes. What is the reason for the complicated course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus? The need to answer this question led to the conduction of this study. The purpose was to determine the causes of complicated course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus. **Material and methods.** We searched for publications using the search engines PubMed and Google Scholar by keywords: COVID-19, diabetes mellitus, hyperglycemia, carbohydrate metabolism disorders, com-

plications. **Results.** The review of the scientific literature considers the main causes and pathogenetic mechanisms of COVID-19 complications in patients with diabetes mellitus. Groups of factors that worsen the course of the diseases have been identified, and it has been proven that current treatment of COVID-19 in patients with diabetes mellitus should take into account all available risk factors and include a multidisciplinary team approach involving specialists in emergency medicine, endocrinology, infectious diseases, respiratory support, nutritional science and rehabilitation. **Conclusions.** The main causes that worsen the course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus are: 1) features of diabetes itself and the interaction of diabetes and COVID-19; 2) the impact of certain drugs used in the treatment of both diseases; 3) shortcomings in the organization of treatment and care of patients. The main factor that is crucial in the management of these patients is the normalization of blood glucose levels and carbohydrate balance, which must be achieved by all possible means.

Keywords: COVID-19; diabetes mellitus; hyperglycemia; complications