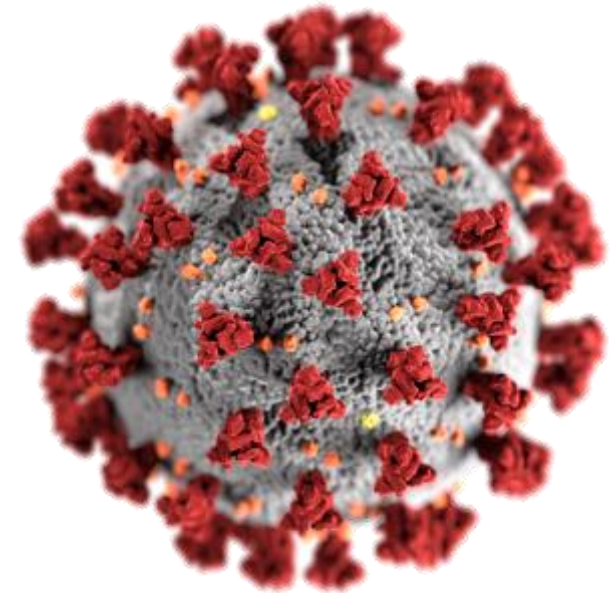


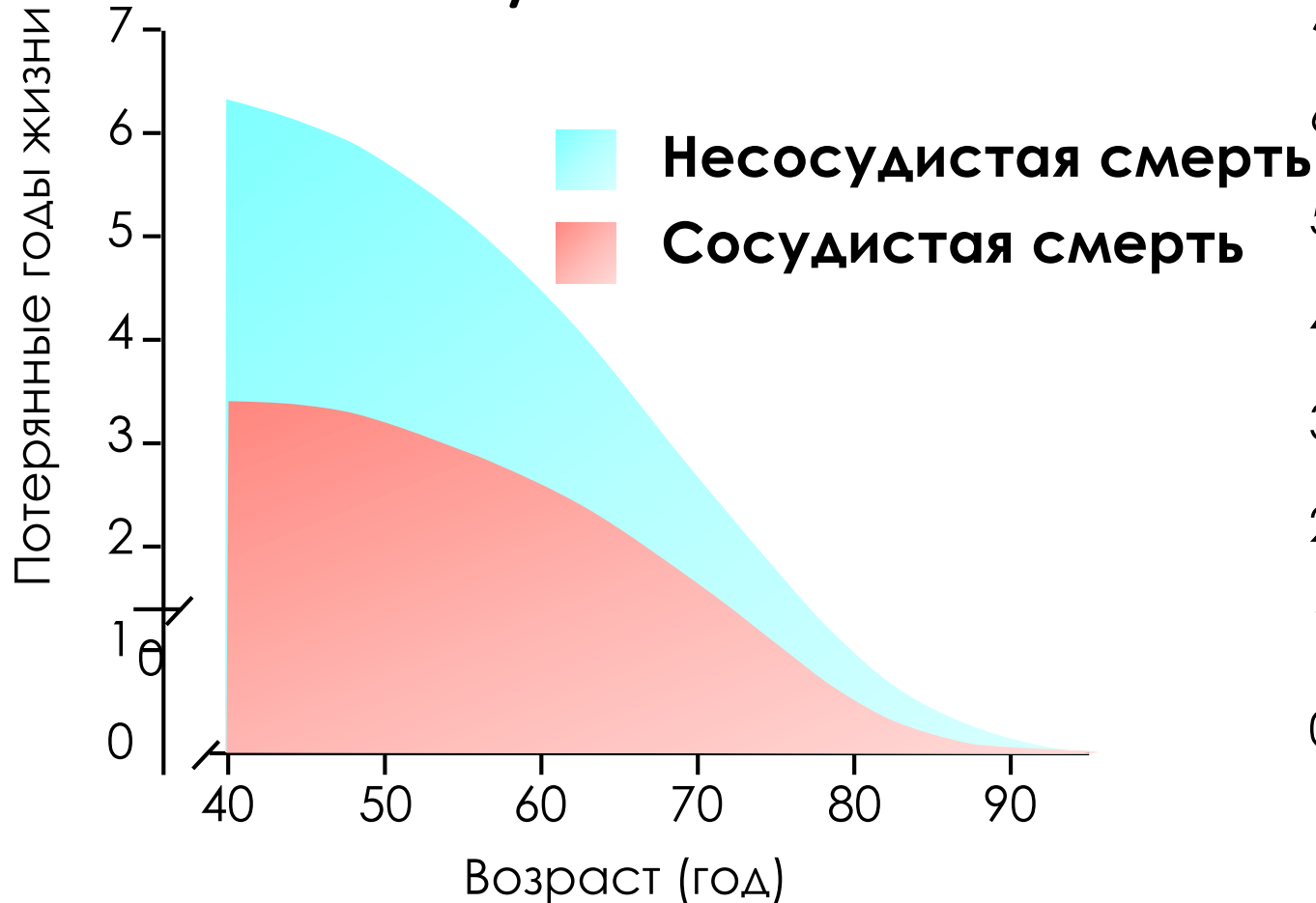
# COVID-19 у больных с сахарным диабетом: сложные вопросы лечения

Находятся ли пациенты с диабетом в группе  
повышенного риска смерти от COVID-19?

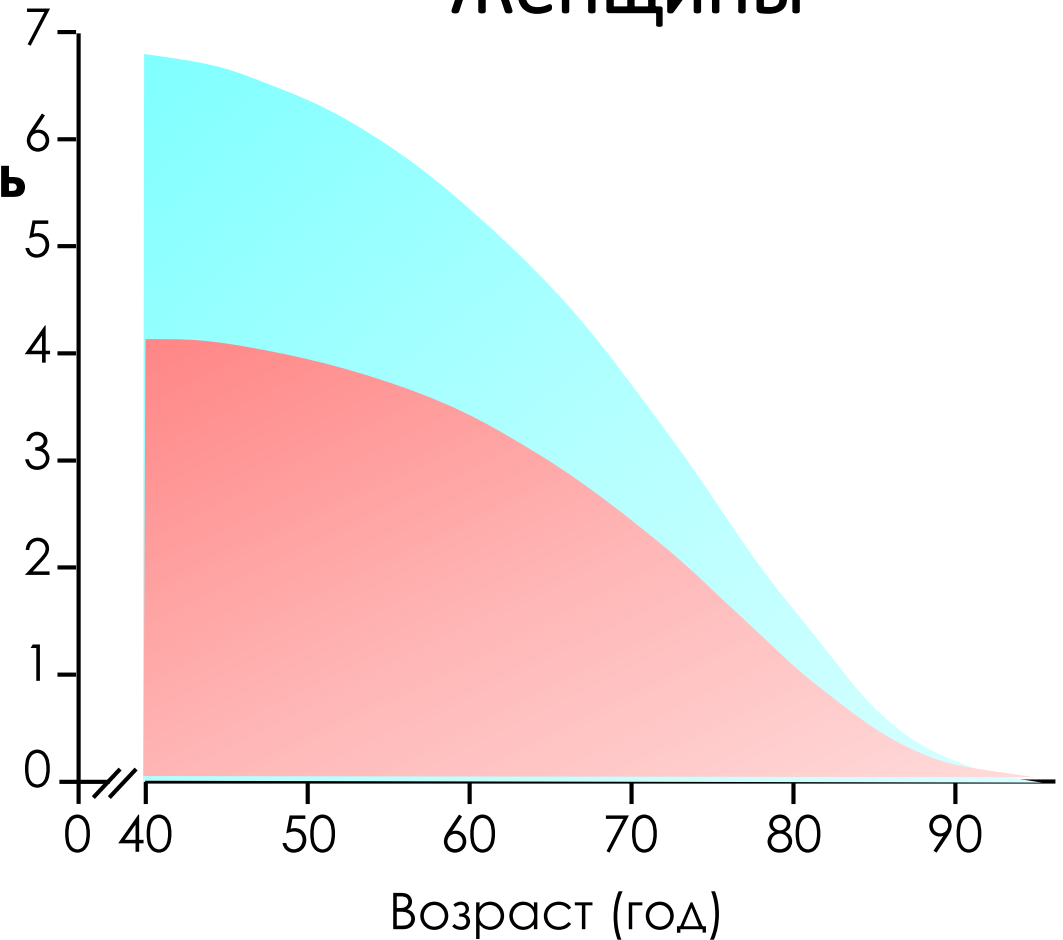


# Диабет сокращает продолжительность жизни

## Мужчины

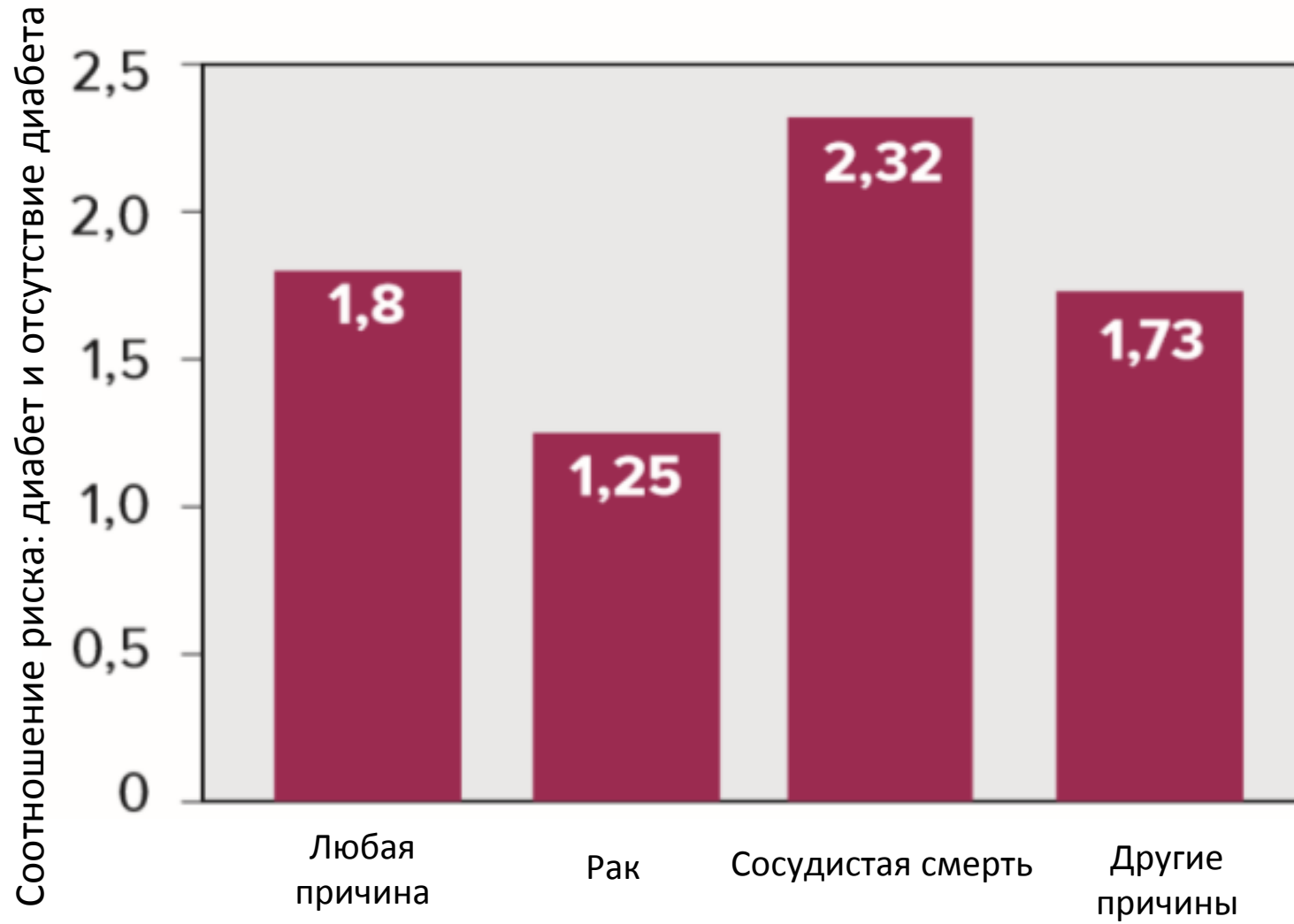


## Женщины



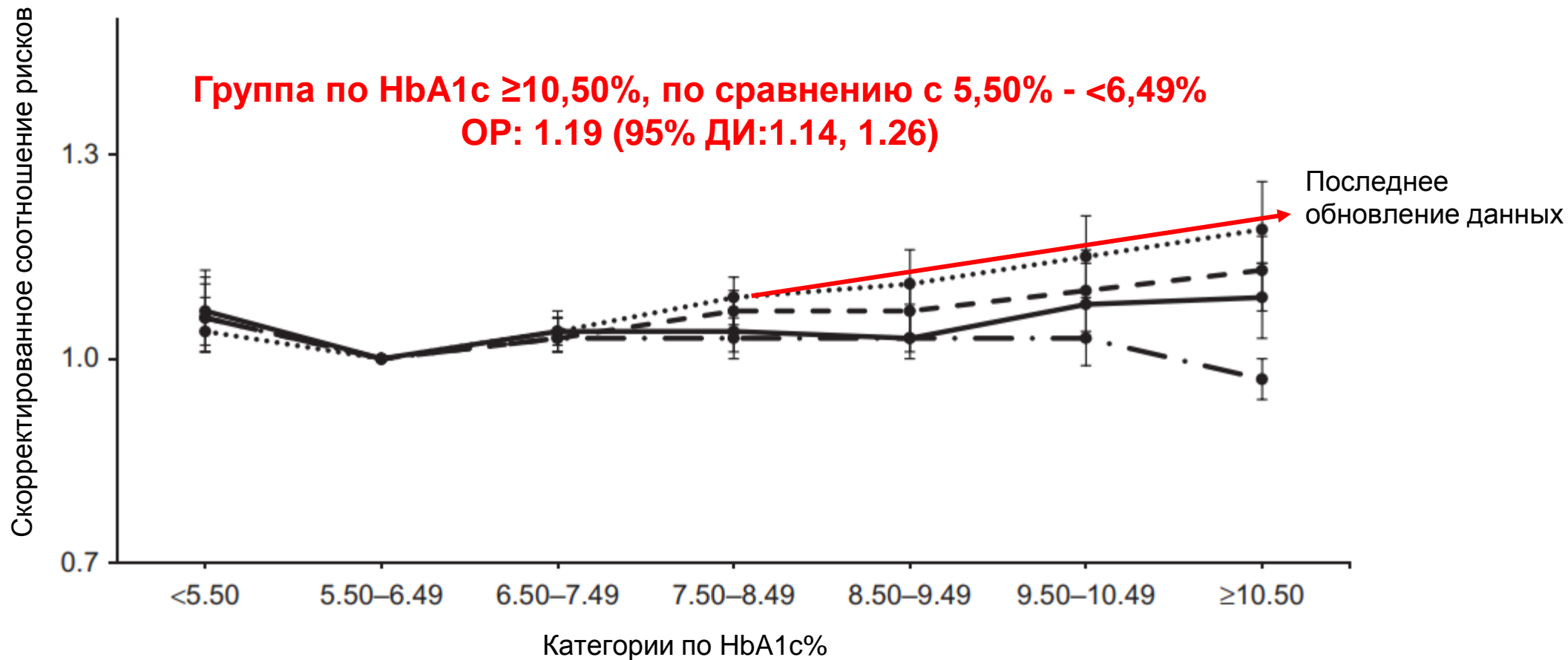
В среднем, 50-летний человек с диабетом и без сосудистых заболеваний умирает на 6 лет раньше, чем человек без диабета

# Основные причины смерти при диабете



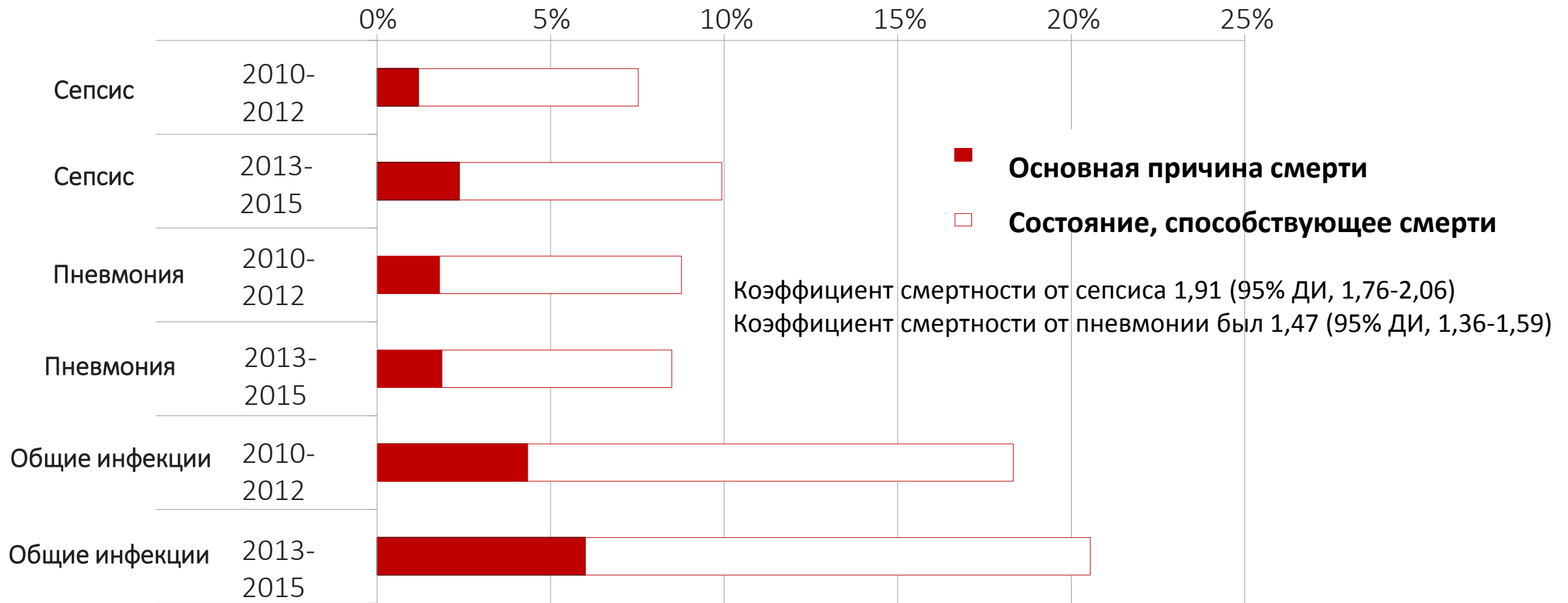
# Влиянии гликемического контроля у пациентов с СД2 на риск развития инфекционных заболеваний

69 318 пациентов с диабетом 2 типа, диагностированных в период между 2000 и 2012 гг., Дания



# Инфекционные заболевания повышают смертность у пациентов СД2

185 341 пациентов с диабетом в возрасте 30-89 лет и причины смерти с 2010 по 2015 год, Италия



## Основной причиной смерти при СД2 остаются сердечно-сосудистые заболевания (33%)

185 341 пациентов с диабетом в возрасте 30-89 лет и причины смерти с 2010 по 2015 год, Италия

Причины смерти пациентов с СД2	Количество в %
Инфекционные и паразитарные заболевания	2.8%
Онкологические заболевания	1.8%
Эндокринные, пищевые и метаболические заболевания	13.2%
Психические и поведенческие расстройства	2.3%
Болезни нервной системы	2.5%
<b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>	<b>33.8%</b>
Болезни органов дыхания	5.7%
Болезни органов пищеварения	4.4%
Болезни мочеполовой системы	1.5%
Внешние причины	2.5%

## Заболевания, при которых пациенты подвержены высокому риску развития пневмоний

В группе риска	18–49 лет Отношение шансов (95% ДИ)	50–64 лет Отношение шансов (95% ДИ)	≥65 лет Отношение шансов (95% ДИ)
Алкоголизм	3.6 (3.0–4.4)	4.6 (3.9–5.4)	4.5 (3.6–5.7)
Астма	3.7 (3.4–4.0)	4.9 (4.6–5.2)	5.9 (5.6–6.3)
Сердечно-сосудистые заболевания	5.1 (4.6–5.5)	4.2 (4.0–4.4)	3.8 (3.6–3.9)
Хронические болезни печени	6.4 (5.3–7.7)	5.8 (5.2–6.6)	4.3 (3.6–5.0)
Хронические болезни легких	8.9 (8.1–9.7)	9.8 (9.3–10.3)	7.7 (7.3–8.0)
Хроническое использование пероральных стероидов	2.7 (2.1–3.5)	2.4 (1.9–3.0)	1.9 (1.5–2.4)
<b>Диабет</b>	<b>3.1 (2.9–3.3)</b>	<b>3.0 (2.8–3.1)</b>	<b>2.8 (2.7–2.9)</b>
Нервно-мышечные/судорожные расстройства	5.7 (5.0–6.5)	5.3 (4.7–6.0)	4.9 (4.4–5.5)
Ревматоидный артрит/болезнь Крона/волчанка	4.4 (3.8–5.2)	4.3 (3.8–4.7)	4.0 (3.6–4.4)

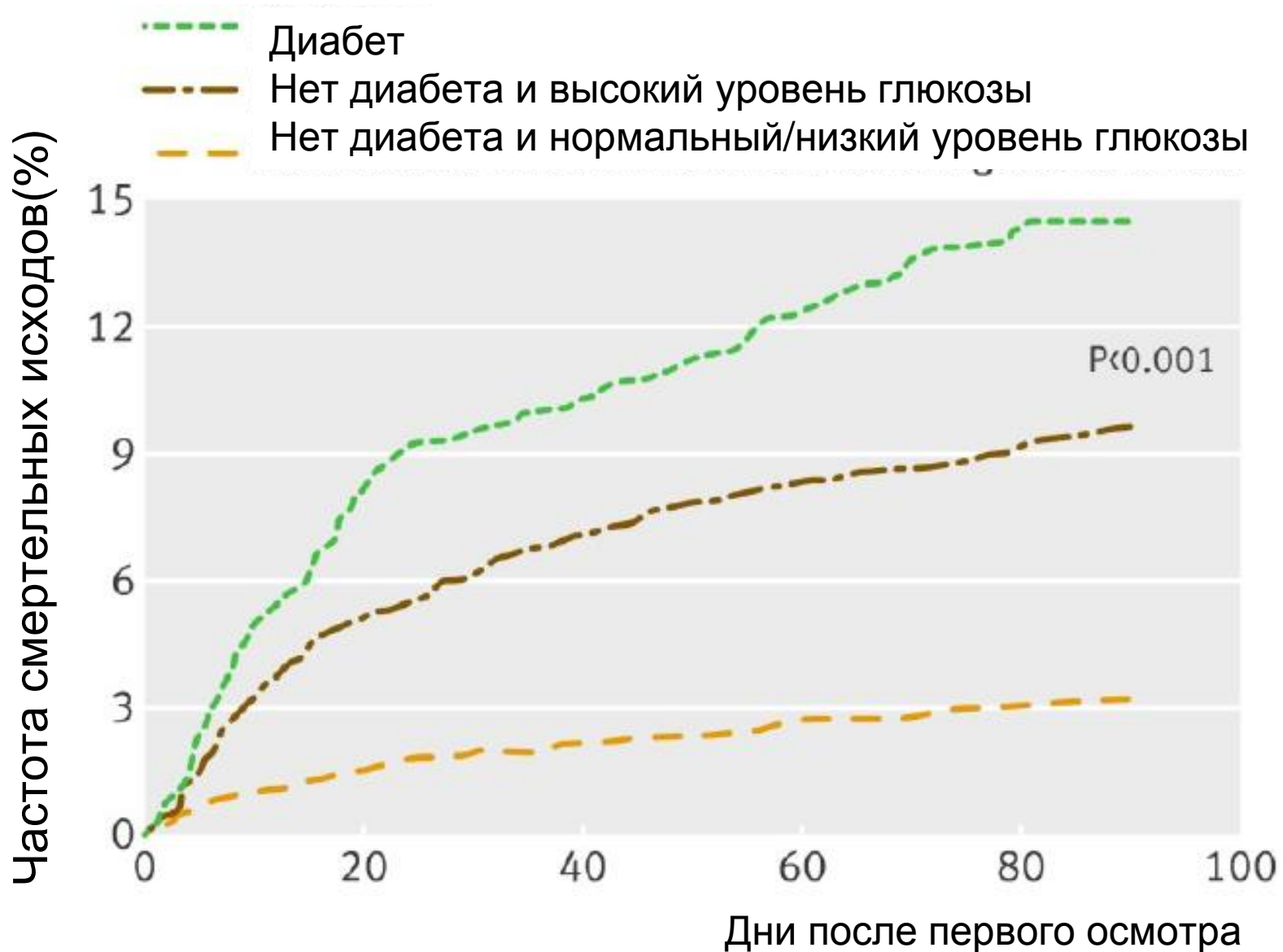


# Диабет повышает смертность от внебольничной пневмонии

- У 78,59% пациентов с сахарным диабетом были сопутствующие заболевания, в том числе у **53,06% - сердечно-сосудистые заболевания**
- Высокий уровень глюкозы в крови повышает риск развития тяжести пневмонии
- «По-прежнему необходимы исследования по преимуществам вакцинации взрослых от пневмонии», - профессор Джейкоб

Joy E, et al. Abstract GP77. Presented at: European Congress of Endocrinology; May 19-22, 2018; Barcelona, Spain.

# Уровень глюкозы и риск смерти от внебольничной пневмонии



Проспективное  
когортное  
исследование

# Пациенты с диабетом болеют гриппом чаще и тяжелее

141,293 человек всех возрастов с 1991 по 1996 год, Великобритания

Распространённость диабета у пациентов с гриппом выше, чем в контрольной группе (ОР: 1,11; ДИ 1,04-1,18)<sup>1</sup>

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа:

- В 3-6 раз выше частота госпитализаций во время эпидемий<sup>2,3</sup>
- В 6 раз выше риск смерти от осложнений<sup>4</sup>
- В 31 - 92 раза выше риск смерти во время госпитализации<sup>5</sup>
- Высокий риск развития диабетического кетоацидоза во время эпидемии<sup>6</sup>

1. Meier CR. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19:834–42; 2. Bouter KP. Diabetes Res Clin Pract. 1991;12:61–8; 3. Allard R. Diabetes Care 2010;33:1491–3; 4. [https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-greenbook-chapter-19\(p5\)](https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-greenbook-chapter-19(p5)); 5. Diepersloot RJA. Diabetes Care. 1990;13:876–882; 6. Smith AS. Diabetes Care. 2000;23:95–108.

# Причины высокой смертности от инфекционных заболеваний при СД2

## Слабость иммунной системы:<sup>1-3</sup>

Гликозилирование антител

↓ Клеточный иммунитет

↓ Фагоцитоз

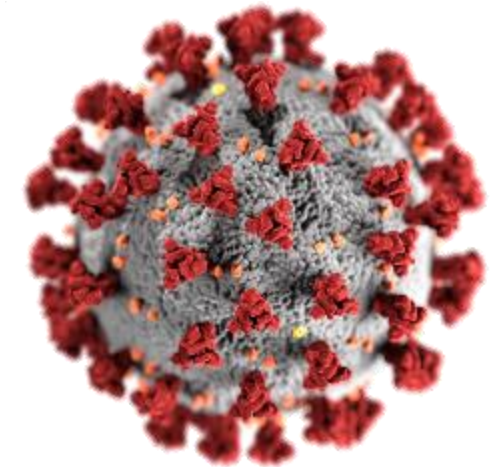
↓ Т-клеточный иммунитет

## Местные Факторы:<sup>4,5</sup>

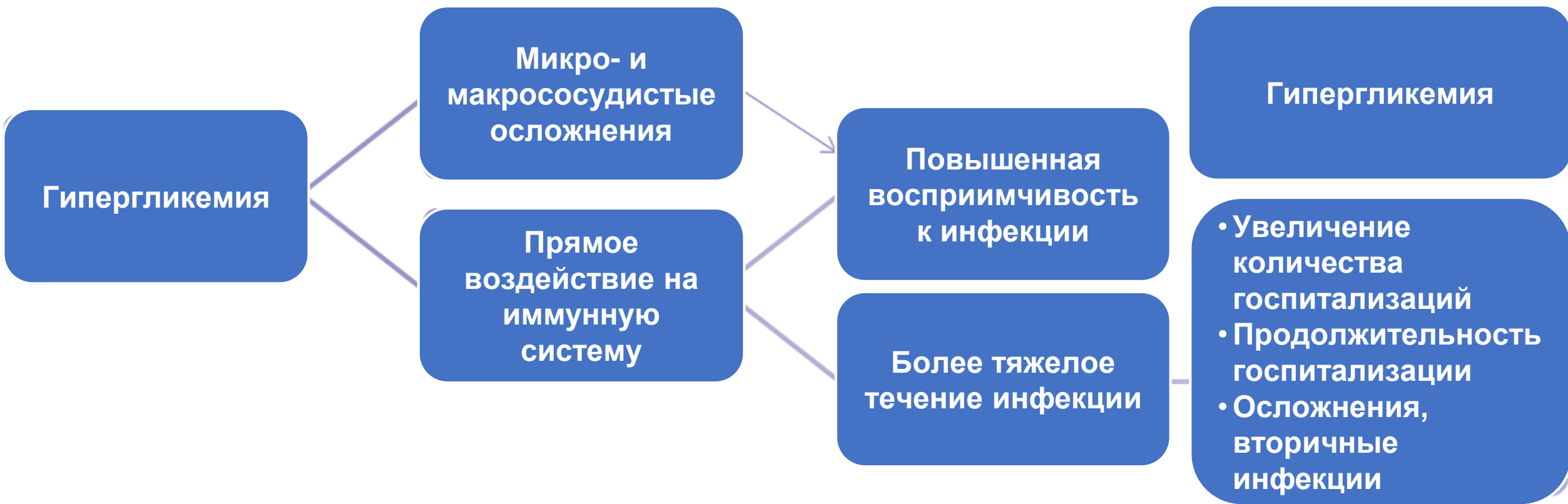
Лёгочная микроангиопатия

↓ Мукоцилиарный клиренс

↓ Функция лёгких



# Гипергликемия и инфекции



У пожилых пациентов с диабетом инфекционные заболевания оказывают такое же влияние на качество жизни, как макрососудистые и микрососудистые заболевания

# Разные проявления внебольничной пневмонии у пациентов с СД2

Реже:

Острое начало, кашель, жёлтая мокрота, боль в груди

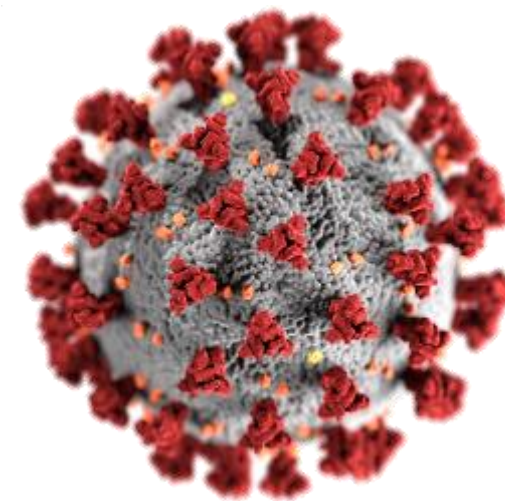
Чаще:

Внутрибольничные осложнения

Коморбидные пациенты с СД2:

Больше сердечно-сосудистых осложнений

Высокая смертность



# **Инфекции могут вызвать серьёзные осложнения диабета**

**Инфекции повышают риск развития диабетического кетоацидоза и гипергликемического гиперосмолярного состояния:**

**30–60% пациентов с гипергликемическим гиперосмолярным состоянием**

**15–58% пациентов с диабетическим кетоацидозом**

# Факторы риска смерти при COVID-19

Review

## Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China

In December 2019, cases of unidentified pneumonia with a history of exposure in the Huanan Seafood Market were reported in Wuhan, Hubei, China. This disease is highly contagious and is likely to be caused by a novel coronavirus (2019-nCoV). Human-to-human transmission is possible for this disease. Human-to-human transmission is possible for this disease. Human-to-human transmission is possible for this disease. As of 18 January 2020, 80,963 cases and 2,130 fatalities. The COVID-19 resulted in a much lower case-fatality rate (about 2.67%) among the confirmed cases, compared with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Among the symptom composition of 145 fatality cases collected from the released official reports, the top four are fever, cough, short of breath, and chest tightness/pain. The major comorbidities of the fatality cases include hypertension, diabetes, coronary heart disease, cerebral infarction, and chronic bronchitis. The source of the virus and the pathogenesis of this disease are still unconfirmed. No specific therapeutic drug has been found. The Chinese Government has initiated a level-1 public health response to prevent the spread of the disease. Meanwhile, it is also crucial to speed up the development of vaccines and drugs for treatment, which will enable us to defeat COVID-19 as soon as possible.

Основные сопутствующие заболевания в случаях смерти включают гипертонию, диабет, ишемическую болезнь сердца, инсульт и хронический бронхит



# Основные сопутствующие заболевания у госпитализированных пациентов с COVID-19

Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China

**BACKGROUND:** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2) infection has been widely spread. We aim to investigate the clinical characteristic and allergy status of patients infected by SARS-CoV-2.

Гипертония (30,0%) и сахарный диабет (12,1%) были наиболее распространёнными сопутствующими заболеваниями

comorbidities, laboratory data and radiological findings. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection were extracted and analysed.

**RESULTS:** An approximately 1:1 ratio of male (50.7%) and female (49.3%) patients was found, with an overall median age of 57.0 years. All patients were community acquired cases. Fever (91.7%), cough (75.0%), shortness of breath (75.0%) and gastrointestinal symptoms (39.6%) were the most common clinical manifestations, whereas hypertension (30.0%) and diabetes mellitus (12.1%) were the most common comorbidities. Drug hypersensitivity (11.4%) and urticaria (1.4%) were self-reported by several patients. Asthma or other allergic diseases was not reported by any of the patients. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD, 1.4%) and current smokers (1.4%) were rare. Bilateral ground glass or patchy opacity (89.6%) were the most common signs of radiological finding. Lymphopenia (75.4%) and eosinopenia (52.9%) were observed in most patients. Blood eosinophil counts correlate positively with lymphocyte counts in severe ( $r=0.486$ ,  $p<0.001$ ) and non-severe ( $r=0.469$ ,  $p<0.001$ ) patients after hospital admission. Significantly higher levels of D-dimer, C-reactive protein and procalcitonin were associated with severe patients compared to non-severe patients (all  $p<0.001$ ).

**CONCLUSION:** Detailed clinical investigation of 140 hospitalized COVID-19 cases suggest eosinopenia together with lymphopenia may be a potential indicator for diagnosis. Allergic diseases, asthma and COPD are not risk factors for SARS-CoV-2 infection. Elder age, high number of comorbidities and more prominent laboratory abnormalities were associated with severe patients.

Распространённость гипертонии и диабета в Китае составила 23,2% и 10,9% среди взрослых

# Высокая заболеваемость и смертность при СД2

	Всего (n=191)	Умершие (n=54)	Выжившие (n=137)	P- значение
Демография и клинические характеристики				
Возраст, лет	56·0 (46·0–67·0)	69·0 (63·0–76·0)	52·0 (45·0–58·0)	<0·0001
Пол				0·15
Женский	72 (38%)	16 (30%)	56 (41%)	-
Мужской	119 (62%)	38 (70%)	81 (59%)	-
История экспозиции	73 (38%)	14 (26%)	59 (43%)	0·028
Текущий курильщик	11 (6%)	5 (9%)	6 (4%)	0·21
Осложнения	91 (48%)	36 (67%)	55 (40%)	0·0010
Повышенное артериальное давление	58 (30%)	26 (48%)	32 (23%)	0·0008
<b>Диабет</b>	<b>36 (19%)</b>	<b>17 (31%)</b>	<b>19 (14%)</b>	<b>0·0051</b>
Ишемическая болезнь сердца	15 (8%)	13 (24%)	2 (1%)	<0·0001
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	6 (3%)	4 (7%)	2 (1%)	0·047
Карцинома	2 (1%)	0	2 (1%)	0·37
Хроническая болезнь почек	2 (1%)	2 (4%)	0	0·024

# Факторы риска смерти в стационаре

Факторы риска смерти в стационаре	Неизменное ОР (95% ДИ)	p - значение	ОР (95% ДИ)	P- значение
Демография и клинические характеристики				
Возраст, лет	1·14 (1·09–1·18)	<0·0001	1·10 (1·03–1·17)	0·0043
Женский пол (по сравнению с мужским)	0·61 (0·31–1·20)	0·15	-	-
Текущий курильщик (по сравнению с некурящим)	2·23 (0·65–7·63)	0·20	-	-
Сопутствующие осложнения (по сравнению с без осложнений)				
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	5·40 (0·96–30·40)	0·056	-	-
Ишемическая болезнь сердца	21·40 (4·64–98·76)	<0·0001	2·14 (0·26–17·79)	0·48
Диабет	2·85 (1·35–6·05)	0·0062	-	-
Повышенное артериальное давление	3·05 (1·57–5·92)	0·0010	-	-

**Диабет является независимым предиктором смертности и заболеваемости у пациентов с ОРВИ**

**Гипергликемия и диабет являются независимыми предикторами смертности и заболеваемости у пациентов с ОРВИ**

## Диабет является независимым предиктором смертности и заболеваемости у пациентов с ОРВИ

Поскольку вирусная инфекция может вызывать резкие колебания уровня глюкозы в крови у пациентов с диабетом, что отрицательно влияет на выздоровление пациентов, есть основания считать, что диабет в сочетании с пневмонией во время SARS-CoV-2 имеет неблагоприятный прогноз

# Диабет является фактором риска плохого течения COVID-19

**Ретроспективное исследование 174 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2**

**Поступили в госпиталь Уханьского района 10–29 февраля 2020 года**

**Все с диагнозом COVID-19 в соответствии с руководством ВОЗ**

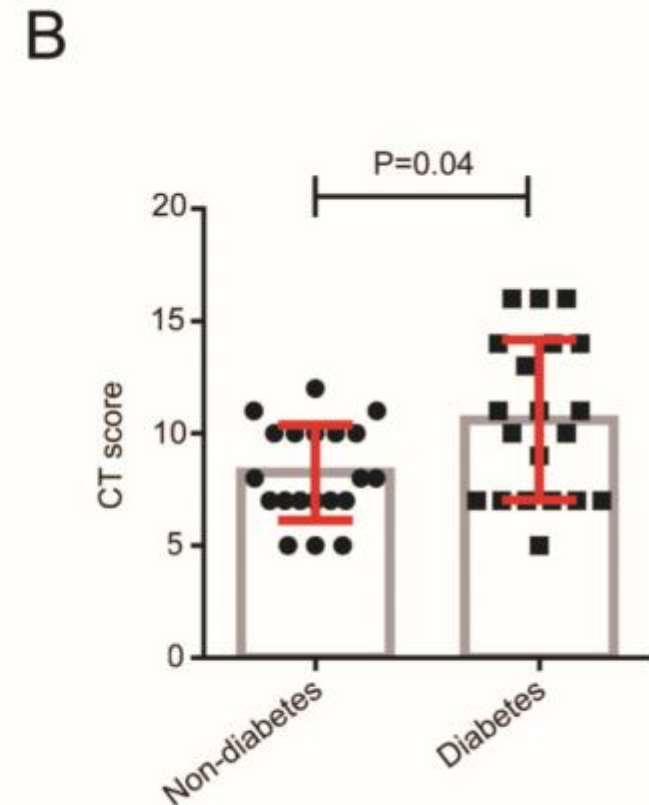
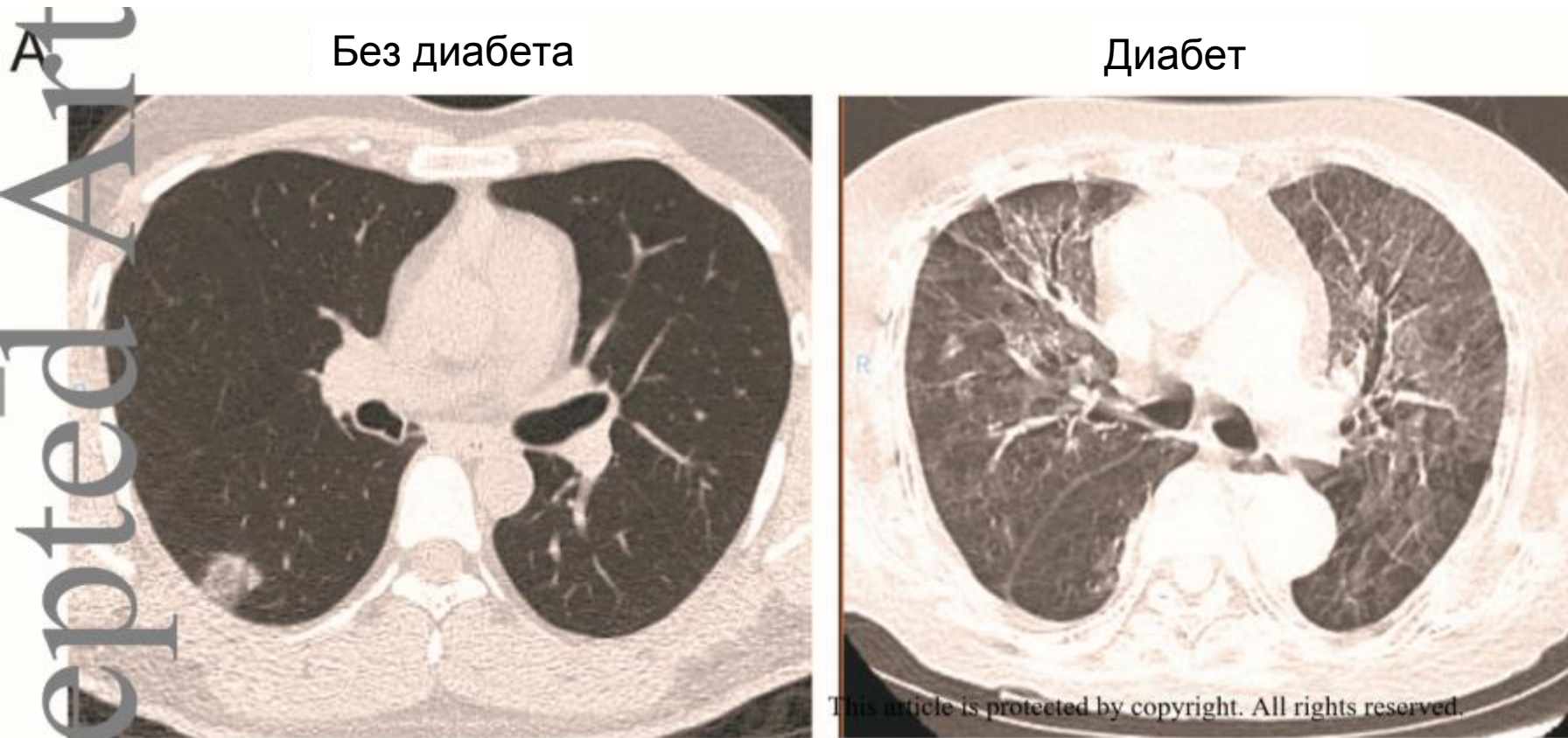
**Часть первая**

- **Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от того, был ли у них диабет**

**Часть вторая**

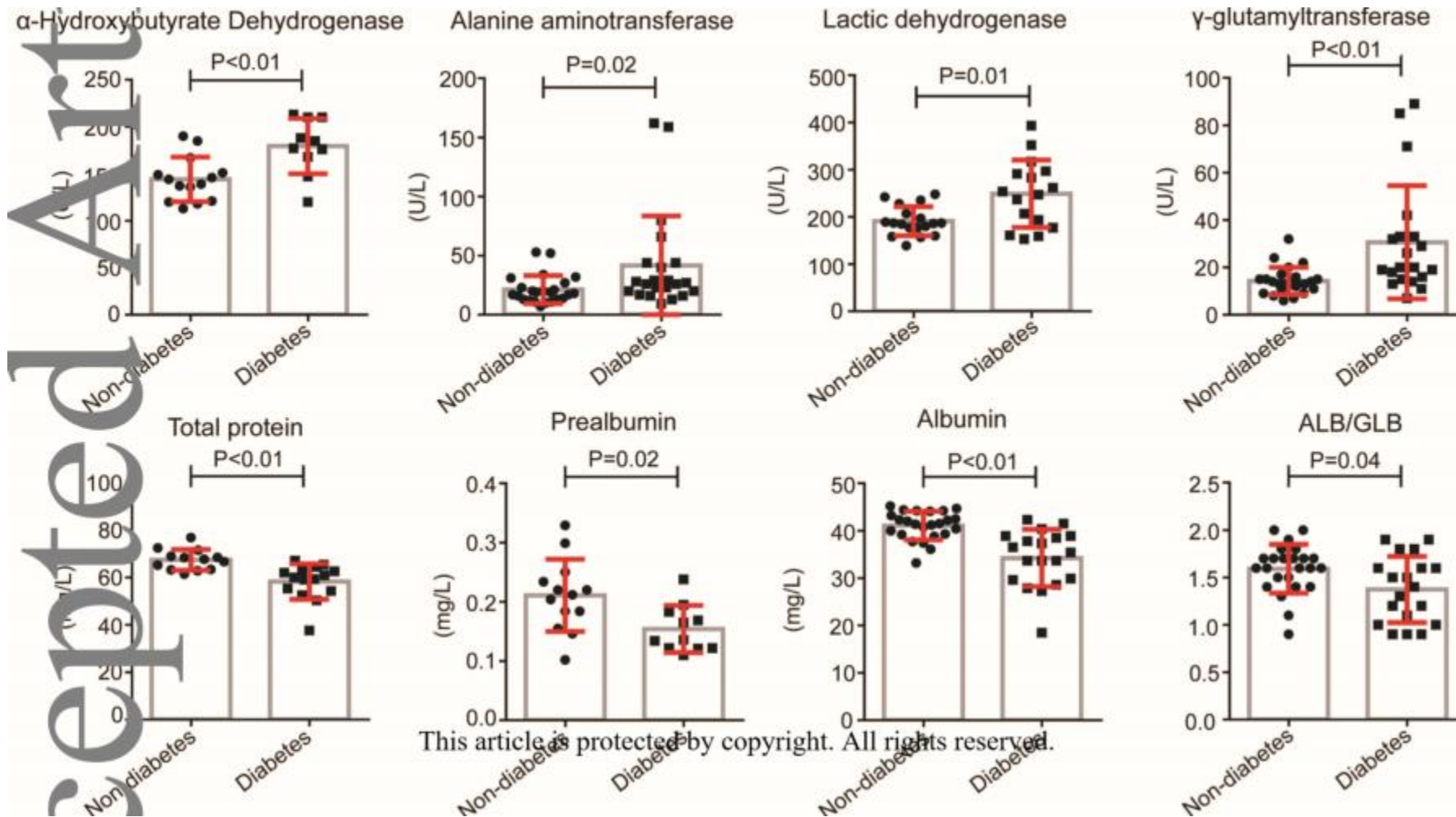
- **Пациенты с сопутствующими заболеваниями, отличными от диабета, были исключены, чтобы избежать влияния других сопутствующих заболеваний**
- **Оставшиеся пациенты с диабетом и пациенты без диабета были разделены на две группы**

# Результаты КТ пациентов с сахарным диабетом и пациентов без диабета



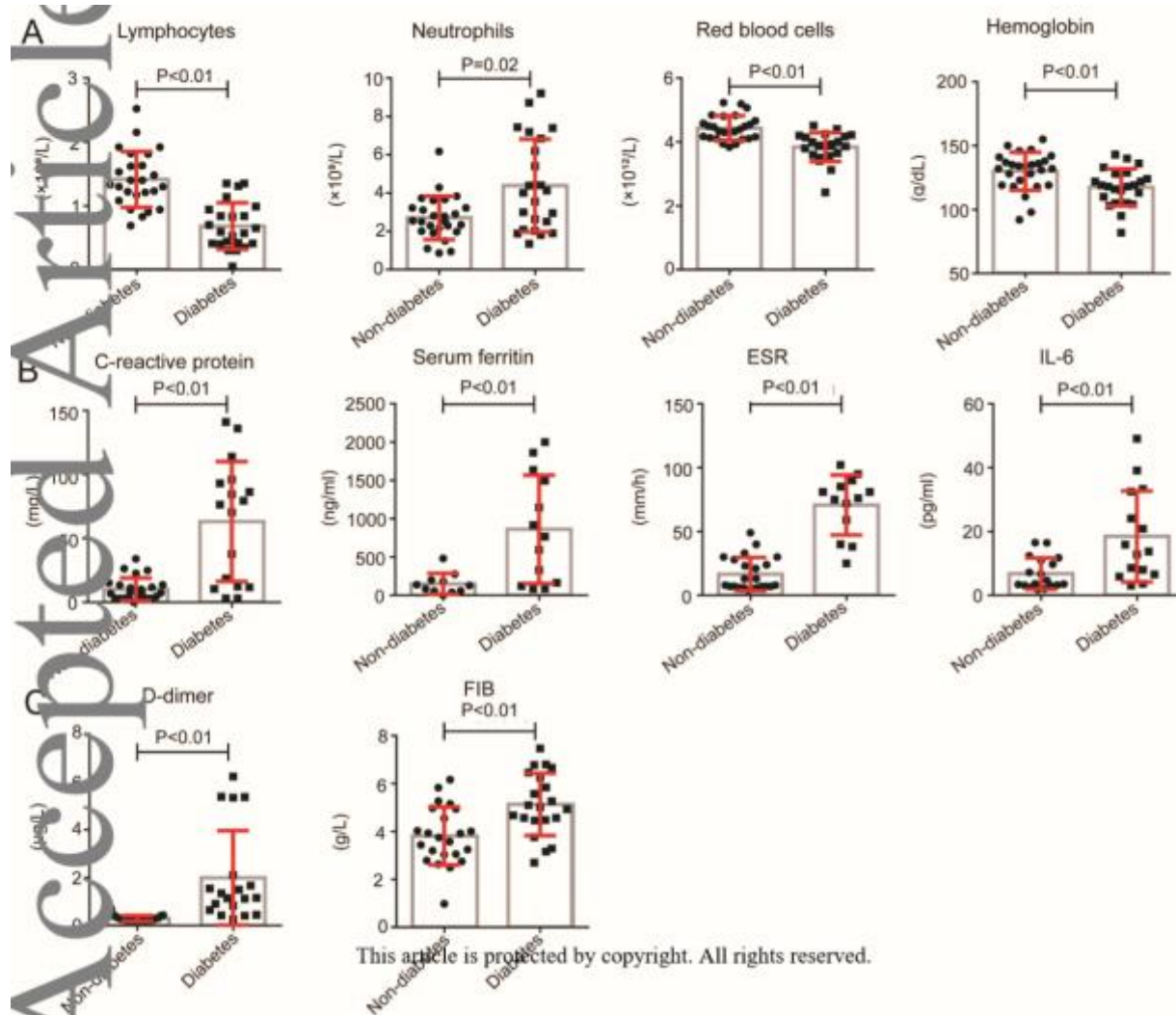
Статистически значимые отличия проявлений по КТ у пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без диабета  $P < 0,05$

# Результаты биохимического обследования пациентов с сахарным диабетом и без диабета





# Другие лабораторные анализы пациентов с сахарным диабетом и без диабета



A. Результаты анализов крови пациентов с сахарным диабетом и без диабета

B. Связанные с воспалением, лабораторные результаты пациентов с диабетом и пациентов без диабета

C. Связанные с коагуляцией, лабораторные результаты пациентов с сахарным диабетом и без диабета

*P < 0,05 статистически значимые отличия в группах*

# Частота осложнений при диабете увеличивается во время инфекции

Лечение и осложнения у больных диабетом COVID-19 без других сопутствующих заболеваний

	Количество. (%)		
	Да	Нет	P – значение*
Инсулинотерапия догоспитальная	7 (29.2)	17 (70.8)	
Смертность	1	3	1
Доза инсулина увеличилась в стационаре	7 (29.2)	17 (70.8)	
Смертность	1	3	1
Начало инсулинотерапии после поступления	9 (37.5)	15 (62.5)	
Смертность	3	1	0.13
Диабетические осложнения	3 (12.5)	21 (87.5)	
Смертность	2 (66.7)	2 (9.5)	0.045
Диабетический кетоацидоз	2 (12.5)	22 (87.5)	
Смертность	1 (50)	3 (13.6)	0.31
Инфекционный шок	1 (4.2)	23 (95.8)	
Смертность	1 (100)	3 (13)	0.17

\*Значения P указывают на различия между двумя группами. P <0,05 считалось статистически значимым

# Демографические и исходные характеристики пациентов с диабетом и без диабета при COVID-19

	Количество. (%)			P –значение*
	Всего (n=50)	Без диабета (n=26)	Диабет (n=24)	
Средний возраст (лет)	41 (32–60)	32 (30–37)	61 (57–69)	<0.01
Пол				
Мужской	21 (42)	9 (34.6)	12 (50)	0.27
Женский	29 (58)	17 (65.4)	12 (50)	
Признаки и симптомы				
Высокая температура	40 (80)	22 (84.6)	18 (75)	0.30
Самая высокая температура, °C				
<37.3	9 (18)	4 (15.4)	5 (20.8)	0.62
37.3–38.0	10 (20)	6 (23.1)	4 (16.7)	0.57
38.1–39.0	26 (52)	15 (57.7)	11 (45.8)	0.40
>39.0	4 (8)	1 (3.8)	3 (12.5)	0.26
Усталость	14 (28)	9 (34.6)	5 (20.8)	0.27
Простуда	39 (78)	20 (76.9)	19 (79.2)	0.85

\*Значения P указывают на различия между больными диабетом и не диабетом. P <0,05 считалось статистически значимым

# Возможное объяснение высокой смертности пациентов

## Данные предыдущих исследований показали:

Нейтрофилия, связанная с гиперцитокинемией «цитокиновый шторм», вызванным инвазией вируса, активация коагуляции, связанная с устойчивым воспалительным ответом, и острое повреждение почек, связанное с прямым воздействием вируса, могут быть связаны со смертью пациентов с COVID-19

У пациентов с пневмонией SARS-CoV-2, особенно с тяжелой пневмонией, значительно снижается количество лимфоцитов и значительно повышаются воспалительные факторы, такие как ИЛ-6

На поздних стадиях инфекций, вызванных ОРВИ и вирусом Эбола, гиперцитокинемия также является основной причиной смерти многих пациентов

## Текущие исследования показали: (у больных сахарным диабетом по сравнению с пациентами без диабета)

Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови значительно ниже

Абсолютное количество нейтрофилов значительно выше

Сывороточные уровни некоторых связанных с воспалением биомаркеров (таких как ИЛ-6, сывороточный ферритин, СОЭ и СРБ) намного выше

Эти результаты показывают, что пациенты с диабетом подвержены формированию воспалительного шторма, который в конечном итоге приводит к быстрому ухудшению состояния при COVID-19

# Возможное объяснение высокой смертности пациентов

**Во время воспалительного шторма: D-димер значительно увеличивается**

Ранняя стадия:

В результате воспаления активируется плазмин

Воспаление прогрессирует:

При наличии гипоксии молекулы активируют тромбин напрямую

Активация моноцитов-макрофагов также секретирует массу тканевых факторов и активирует путь экзогенной коагуляции

Приводит к общему состоянию гиперкоагуляции или к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (ДВК)

В данном исследовании обнаружено, что уровень D-димера и ФИЛ (фокусируемый ионный пучок) был значительно выше у пациентов с диабетом, что указывает на то, что они более склонны к гиперкоагуляции, чем пациенты без диабета

# Выводы

«Данные подтверждают мнение о том, что диабет следует рассматривать как фактор риска быстрого прогрессирования и плохого прогноза COVID-19»

«В связи с возможным быстрым ухудшением состояния следует уделять особое внимание пациентам с диабетом»

# Большая база данных подтверждает высокий риск смерти у пациентов с СД2 при COVID 19

Отчёт о 72,314 случаях COVID-19, опубликованный Китайским центром по контролю и профилактике заболеваний, показал высокий риск смерти пациентов с диабетом

Общий коэффициент летальности был 2,3% vs 7,3% для пациентов с диабетом

## Диабет и COVID-19: метаанализ данных Китая и Италии

«Диабет не увеличивает риск новой коронавирусной инфекции, но может ухудшать исходы COVID-19»

«Люди с диабетом могут быть уверены, что они не подвержены более высокому риску заражения, но при этом необходимо уделять внимание симптомам и признакам прогрессирования заболевания»

Джан П. Фадини, доктор медицинских наук, доктор философии  
Доцент кафедры эндокринологии  
Университет Падуи, Италия



## Меры, которые необходимо предпринять заранее

Важно, чтобы люди с диабетом поддерживали хороший гликемический контроль, поскольку это может помочь в снижении риска и тяжести инфекции

Требуется более частый мониторинг уровня глюкозы в крови(самоконтроль глюкозы)

- Хороший гликемический контроль снижает вероятность развития бактериальной пневмонии

Пациенты с диабетом и сопутствующими заболеваниями сердца или почек нуждаются в особом уходе - необходимо максимально снизить риски развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений

Важно сделать прививки от гриппа и пневмонии

- Прививки от пневмонии могут снизить вероятность возникновения вторичной бактериальной пневмонии после респираторной вирусной инфекции, однако данные по нынешней вирусной эпидемии отсутствуют

## Пациенты с COVID-19 и диабетом: что делать?

Госпитализированные пациенты с тяжёлым заболеванием нуждаются в частом мониторинге уровня глюкозы в крови

- Прием пероральных препаратов во время инфекции, особенно метформин и ингибиторы SGLT2, следует прекратить

Инсулинотерапия является предпочтительным методом лечения для контроля гипергликемии у госпитализированных больных

## Курение как фактор риска COVID-19?

**Первичная комбинированная конечная точка: поступление в отделение интенсивной терапии, использование искусственной вентиляции лёгких или смерть**

		Тяжесть заболевания			Первичная конечная точка		
		Всего	Не тяжёлая	Тяжёлая	% тяжести	Да	Нет
Никогда не курил	927	793	134	14,5%	44	883	4,7%
Бывший курильщик	21	12	9	42,9%	5	16	23,8%
Текущий курильщик	137	108	29	21,2%	17	120	12,4%
	1085	913	172	15,9%	66	1019	6,1%

Относительный риск	Текущий/никогда	1,44	Текущий/никогда	2,61
	Текущий + бывший/никогда	1,66	Текущий + бывший/никогда	2,93
Соотношение шансов	Текущий/никогда	1,59	Текущий/никогда	2,84
	Текущий + бывший/никогда	1,87	Текущий + бывший/никогда	3,25

## Фактор прогрессии COVID-19

## Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease

Пациенты дали положительный результат на COVID-19 и были госпитализированы в 3 третичные больницы в Ухане в период с 30 декабря 2019 года по 15 января 2020 года.

Разделение на группу прогрессирования, улучшения/стабилизации. N = 78

= 16.01,  $P = 0.001$ ). Multivariate logistic regression analysis indicated that age (odds ratio [OR], 8.546; 95% confidence interval [CI]: 1.628–44.864;  $P = 0.011$ ), history of smoking (OR, 14.285; 95% CI: 1.577–25.000;  $P = 0.018$ ), maximum body temperature at admission (OR, 8.999; 95% CI: 1.036–78.147,  $P = 0.046$ ), respiratory failure (OR, 8.772, 95% CI: 1.942–40.000;  $P = 0.016$ ), albumin (OR, 7.353, 95% CI: 1.098–50.000;  $P = 0.003$ ), and C-reactive protein (OR, 10.530; 95% CI: 1.224–34.701,  $P = 0.028$ ) were risk factors for disease progression.

История курения OR, 14.285

## Пациенты с диабетом: группа риска для респираторных инфекций

Заболеваемость увеличилась

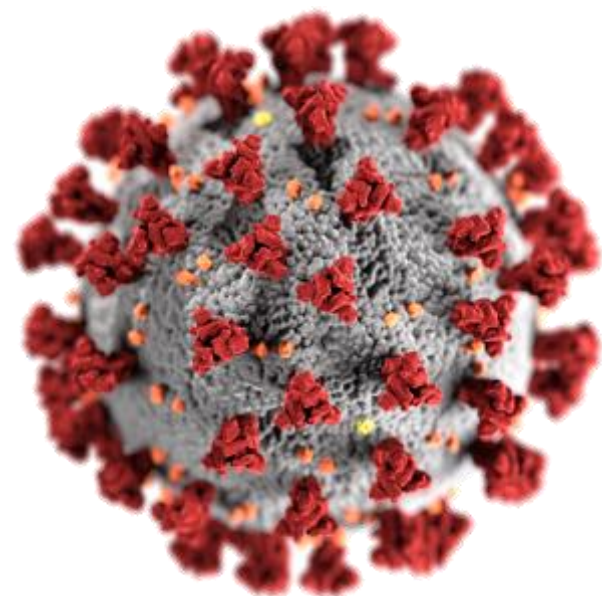
Частота осложнений увеличилась

Частота госпитализаций увеличилась

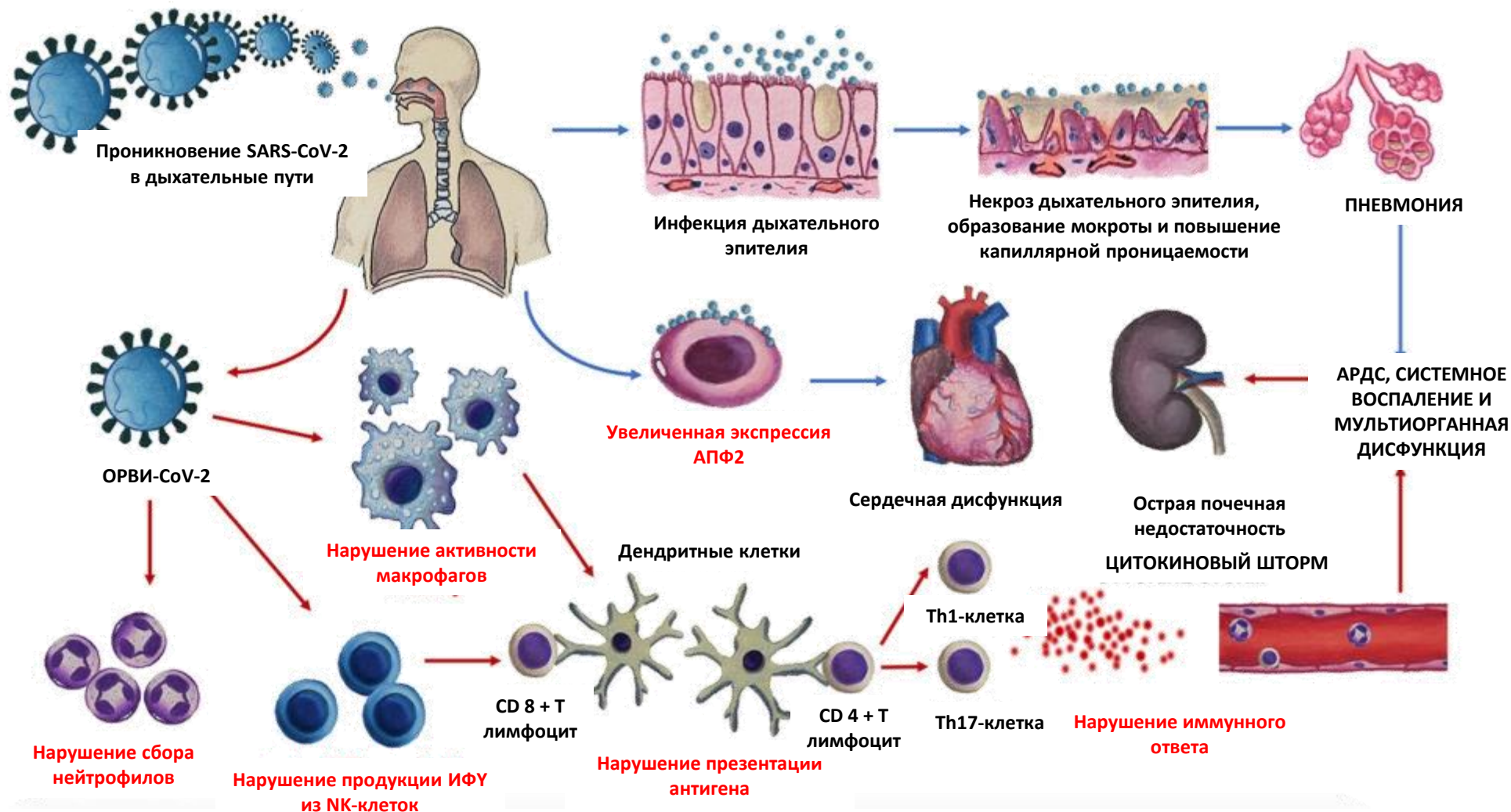
Смертность увеличилась

Инфекционные заболевания могут стать основной причиной острой гипергликемии и тяжелых осложнений

# COVID-19: клинические соображения для диабетологов



# Предполагаемые механизмы, способствующие повышенной восприимчивости к COVID-19 пациентов с сахарным диабетом<sup>1</sup>



SARS-CoV-2 - тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2; Ифу интерферон гамма;  
1. Muniyappa et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020;doi:10.1152/ajpendo.00124.2020.

# Пациенты с COVID-19 и диабетом: результаты госпитализации<sup>1</sup>

В когорте из более чем 7000 пациентов США с COVID-19 диабет был связан с госпитализацией и реанимацией

Сообщённые результаты среди 19 пациентов с COVID всех возрастов, в зависимости от статуса госпитализации, основного состояния здоровья и фактора риска тяжёлого исхода от респираторной инфекции - США, 12 февраля - 28 марта 2020 г.

Базовое состояние здоровья / фактор риска тяжёлых исходов респираторной инфекции (кол., % с заболеванием)	Кол. (%)			
	Не госпитализированс	Госпитализировано, без реанимации	Реанимация	Статус госпитализации неизвестен
Total with case report form (N = 74,439)	12,217	5,285	1,069	55,868
Missing or unknown status for all conditions (67,277)	7,074	4,248	612	55,343
Total with completed information (7,162)	5,143	1,037	457	525
One or more conditions (2,692, 37.6%)	1,388 (27)	732 (71)	358 (78)	214 (41)
Diabetes mellitus (784, 10.9%)	331 (6)	251 (24)	148 (32)	54 (10)
Chronic lung disease* (656, 9.2%)	363 (7)	152 (15)	94 (21)	47 (9)
Cardiovascular disease (647, 9.0%)	239 (5)	242 (23)	132 (29)	34 (6)
Immunocompromised condition (264, 3.7%)	141 (3)	63 (6)	41 (9)	19 (4)
Chronic renal disease (213, 3.0%)	51 (1)	95 (9)	56 (12)	11 (2)
Pregnancy (143, 2.0%)	72 (1)	31 (3)	4 (1)	36 (7)
Neurologic disorder, neurodevelopmental, intellectual disability (52, 0.7%) <sup>†</sup>	17 (0.3)	25 (2)	7 (2)	3 (1)
Chronic liver disease (41, 0.6%)	24 (1)	9 (1)	7 (2)	1 (0.2)
Other chronic disease (1,182, 16.5%) <sup>§</sup>	583 (11)	359 (35)	170 (37)	70 (13)
Former smoker (165, 2.3%)	80 (2)	45 (4)	33 (7)	7 (1)
Current smoker (96, 1.3%)	61 (1)	22 (2)	5 (1)	8 (2)
None of the above conditions <sup>¶</sup> (4,470, 62.4%)	3,755 (73)	305 (29)	99 (22)	311 (59)

Сахарный диабет (784, 10.9%)

Без заболеваний выше (4,470, 62.4%)

COVID-19, коронавирусная болезнь 2019;

1. CDC COVID-19 Response Team. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR 2020;69:13.



**Предикторы комбинированной конечной точки  
(поступление в отделение интенсивной терапии, инвазивная вентиляция или смерть)  
1590 госпитализированных случая<sup>1</sup>**



ДИ, доверительный интервал; ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких; COVID-19, коронавирусная болезнь 2019.

1. Guan et al. Eur Respir J 2020;doi:10.1183/13993003.00547-2020.

## Диабет является фактором риска высокой смертности у пациентов с COVID-19<sup>1</sup>

<b>Все пациенты</b>			
	С диабетом (N=37)	Без диабета (N=137)	Всего (N=174)
Смертность	4 (10.8%)	5 (3.6%)	9 (5.2%)
Возраст	61 (55-69)	58 (47-66)	59 (49-67)

<b>Пациенты без других сопутствующих заболеваний</b>			
	С диабетом (N=24)	Без диабета (N=26)	Всего (N=50)
Смертность	4 (16.5%)	0 (0.0%)	4 (8%)
Возраст	61 (57–69)	32 (30–37)	41 (30–67)

# Диабет является фактором риска прогрессирования и прогноза COVID-19<sup>1</sup>

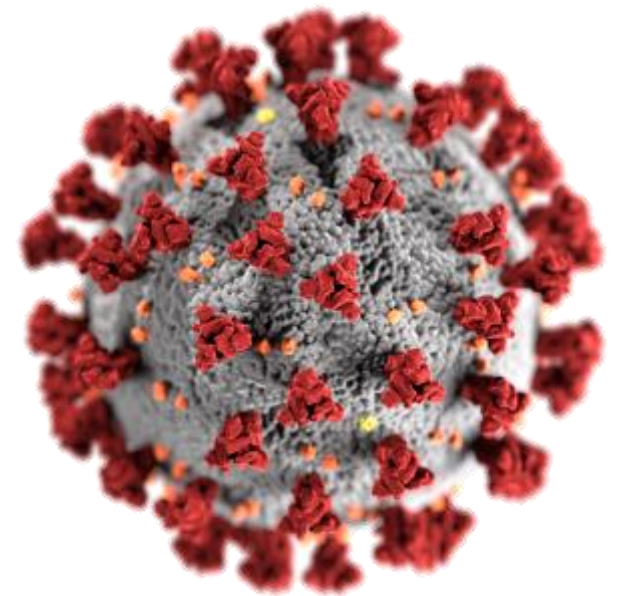
## Лечение и осложнения пациентов с COVID-19 и диабетом, но без других сопутствующих заболеваний

	Да	Нет	P значение
<b>Инсулинотерапия догоспитальная, кол. (%)</b>	7 (29.2)	17 (70.8)	
Смертность, кол. (% пролеченных пациентов)	1 (14.3)	3 (17.6)	1
<b>Доза инсулина увеличена в стационаре, n (%)</b>	7 (29.2)	17 (70.8)	
Смертность, кол. (% пролеченных пациентов)	1 (14.3)	3 (17.6)	1
<b>Начало инсулинотерапии после поступления, кол. (%)</b>	9 (37.5)	15 (62.5)	
Смертность, кол. (% пролеченных пациентов)	3 (33.3)	1 (6.7)	0.13
<b>Диабетические осложнения, n (%)</b>	3 (12.5)	21 (87.5)	
Смертность, кол. (% с осложнениями)	2 (66.7)	2 (9.5)	0.045
<b>Диабетический кетоацидоз (ДКА), кол. (%)</b>	2 (12.5)	22 (87.5)	
Смертность, кол. (% с ДКА)	1 (50.0)	3 (13.6)	0.31
<b>Инфекционный шок, кол. (%)</b>	1 (4.2)	23 (95.8)	
Смертность, кол. (% с инфекционным шоком)	1 (100)	3 (13.0)	0.17

СДКА, диабетический кетоацидоз; OVID-19, коронавирусная болезнь 2019.

1. Guo et al. Diabetes Metab Res Rev. 2020;31:e3319.

# Сахароснижающие препараты и COVID-19



# COVID-19: рекомендации по применению лекарственных препаратов у пациентов с СД2



Диабет является фактором риска развития тяжелой формы ХОБЛ-19 и широко распространён среди летальных случаев заболевания



Пациенты с СД2 в основном получают комплексную терапию для контроля диабета и других факторов сердечно-сосудистого риска

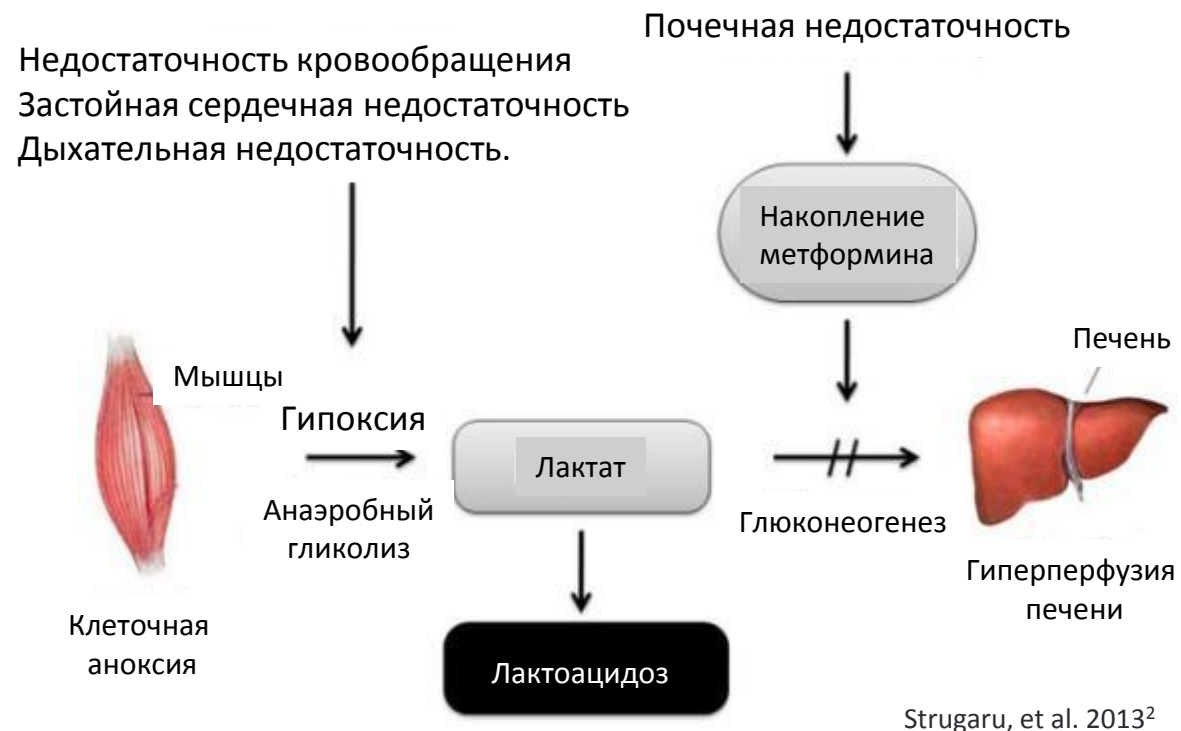
- Были высказаны опасения по поводу безопасности некоторых широко используемых лекарственных препаратов
- Многие данные не подтверждены и информация по препаратам ограничена

***Необходимо обращаться к инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов***

# Метформин и риск развития лактоацидоза

## Кокрановский систематический обзор<sup>1</sup>

- Истинная частота лактоацидоза у всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа составила 2,4 случая на 100 000 пациентов в год
- Верхний предел истинной частоты метактин-ассоциированного лактоацидоза составил 4,3 случая на 100 000 пациентов в год, аналогично таковому в группе, не принимавшей метформин

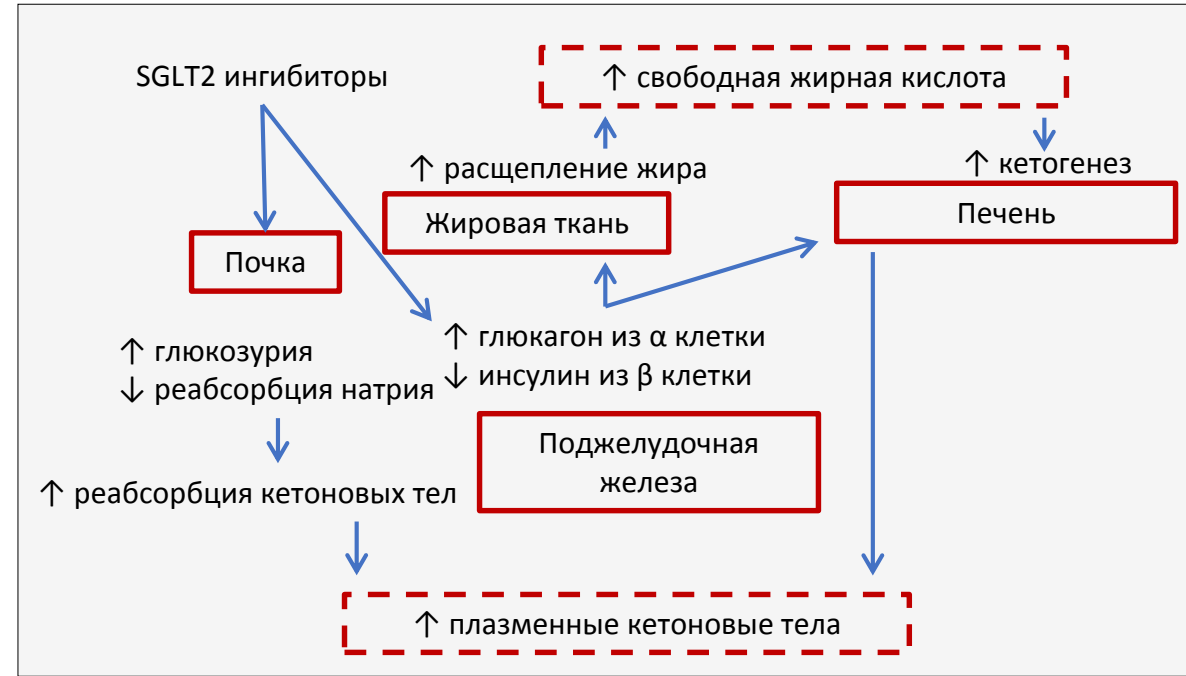


Потенциальное токсическое взаимодействие метформина и хлорохина или гидроксихлорохина\* в было изучено в исследовании на мышах<sup>3</sup>

\*в настоящее время проходят исследования в качестве возможных методов лечения COVID-19

# Ингибиторы SGLT2 и риск развития эугликемического ДКА

Основные и другие результаты*				
Дней наблюдения	ДПП4 ингибитор (N=38,045)		SGLT2 ингибитор (N=38,045)	
	Диабетический кетоацидоз кол. пациентов (на 1000 пациенто лет)	Отношение риска	Диабетический кетоацидоз кол. пациентов (на 1000 пациенто лет)	Отношение Риска (95% ДИ)
180 дней наблюдения**	26 (2.2)	1.0	55 (4.9)	2.2 (1.4–3.6)
60 дней наблюдения	13 (2.3)	1.0	31 (5.6)	2.5 (1.3–4.7)
30 дней наблюдения	10 (3.3)	1.0	22 (7.5)	2.3 (1.1–4.8)
180 дней наблюдения среди пациентов не получающих инсулин***		1.0	21 (2.5)	2.5 (1.1–5.5)



\*обозначает доверительный интервал

Fralick, et al. 2017<sup>1</sup>

\*\* данные в этой категории были оценены в первичном анализе

Singh, et al. 2015<sup>2</sup>

\*\*\* данные в этой категории были оценены в специальных анализах

# ДКА может привести к летальному исходу у пациентов с COVID-19<sup>1</sup>

Причины смерти 82 пациентов с COVID-19 в Ухане, Китай   кол. (%)	
<b>Причины смертности</b>	
Респираторный	57/82 (69.5)
Сепсис / полиорганная недостаточность	23/82 (28.0)
Кардиальный	12/82 (14.6)
Кровоизлияние	5/82 (6.1)
Почечный	3/82 (3.7)
Желудочно-кишечный тракт	2/82 (2.4)
<b>Диабетический кетоацидоз</b>	<b>2/82 (2.4)</b>
Печёночный	1/82 (1.2)
<b>Повреждённые органы или системы при гибели от COVID-19</b>	
Респираторный	82/82 (100)
Кардиальный	73/82 (89.0)
Кровоизлияние	66/82 (80.5)
Печёночный	64/82 (78.0)
Почечный	26/82 (31.7)
Желудочно-кишечный	5/82 (6.1)
<b>Причины смерти и повреждения органов или систем</b>	
1	8/82 (9.8)
2	3/82 (3.7)
3	9/82 (11.0)
4	41/82 (50.0)
≥ 5	21/82 (25.6)



Одноцентровое исследование в Ухане, Китай (N=82)

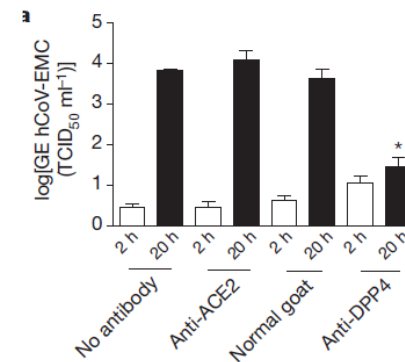


# ДПП-4 является рецептором другого коронавируса - hCoV-EMC<sup>1</sup>

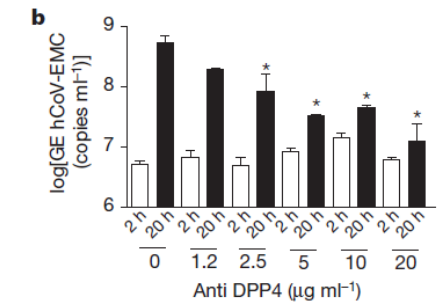
hCoV-EMC - это вирус, который вызывает MERS, ещё одно недавно возникшее коронавирусное заболевание с высокой смертностью

- Человеческий ДПП-4 был идентифицирован как функциональный рецептор для белка шипа коронавируса hCoV-EMC
- ДПП-4 модулирует иммунную систему через :
  - взаимодействие с Т-клетками<sup>2</sup>
  - повышенная регуляция NF-κB, которая активно участвует в патогенезе воспалительных заболеваний<sup>2</sup>
- Вспомогательные белки hCoV-EMC также способны подавлять NF-κB<sup>3,4</sup>
- Антитела, направленные против ДПП4, ингибировали инфекцию hCoV-EMC первичных эпителиальных клеток бронхов человека и клеток Huh-7

## Ингибирование связывания вируса анти-ДПП-4



Huh-7 клетки



Бронхиальные клетки

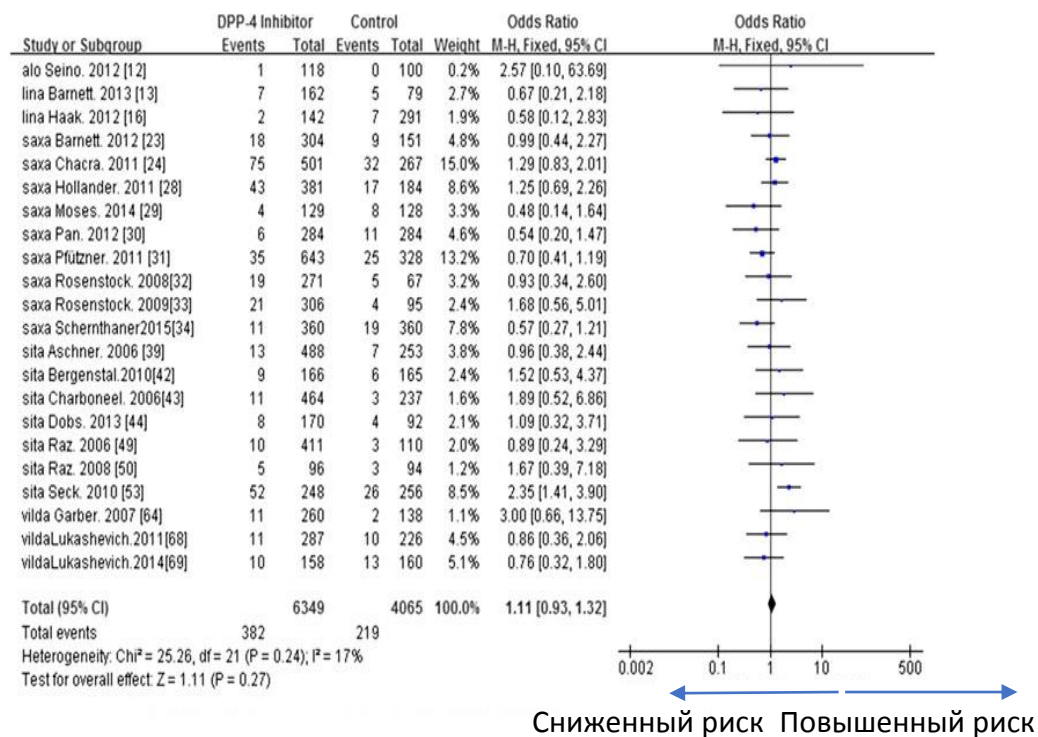
Однако в настоящее время нет доказательств того, что ДПП-4 является рецептором SARS-CoV-2, вируса COVID-19<sup>5</sup>

АПФ2, ангиотензинпревращающий фермент 2; COVID-19, коронавирусная болезнь 2019; ДПП-4, дипептидилпептидаза-4; GE, эквиваленты генома; hCoV-EMC, коронавирус-медицинский центр EPACmus человека; MERS, респираторный синдром на Ближнем Востоке; ОРВИ, тяжелый острый респираторный синдром; TCID, инфекционная доза для тканевой культуры; SARS-CoV-2 - тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2

1. Raj et al. Nature. 2013;495:251–4. 2. Iacobellis et al. Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:108125. 3. Canton et al. PLoS Pathog. 2018;14:e1006838. 4. Lee et al. J Microbiol Biotechnol. 2019;29:1316–23. 5. Letko et al. Nat Microbiol. 2020;5:562–9.

# Ингибиторы ДПП-4 и лёгочная инфекция

## Метаанализ<sup>1</sup>: нейтральный риск



	Число случаев пневмонии (N=2,596)	ОР (/1,000 пациенто-лет)	С учётом возраста / пола ОР [95% ДИ]	Полностью отрегулированное [95% ДИ]
Никогда не использовали ДПП-4 или аргПП1	2,596	4.0	Справка	Справка
Текущее использование ингибиторов ДПП-4	64	2.2	0.68 [0.53–0.88]	0.70 [0.55–0.91]
Мужчины	47	2.8	0.86 [0.64–1.15]	0.88 [0.66–1.19]
Женщины	17	1.4	0.44 [0.27–0.71]	0.46 [0.28–0.74]
<50 лет	2	0.45	0.36 [0.09–1.48]	0.36 [0.09–1.49]
50–59 лет	9	1.2	0.82 [0.42–1.63]	0.90 [0.45–1.77]
60–69 лет	14	1.5	0.46 [0.27–0.79]	0.50 [0.29–0.86]
70–79 лет	19	3.2	0.63 [0.40–1.00]	0.64 [0.41–1.02]
≥80 лет	20	13	1.15 [0.73–1.79]	1.21 [0.77–1.90]

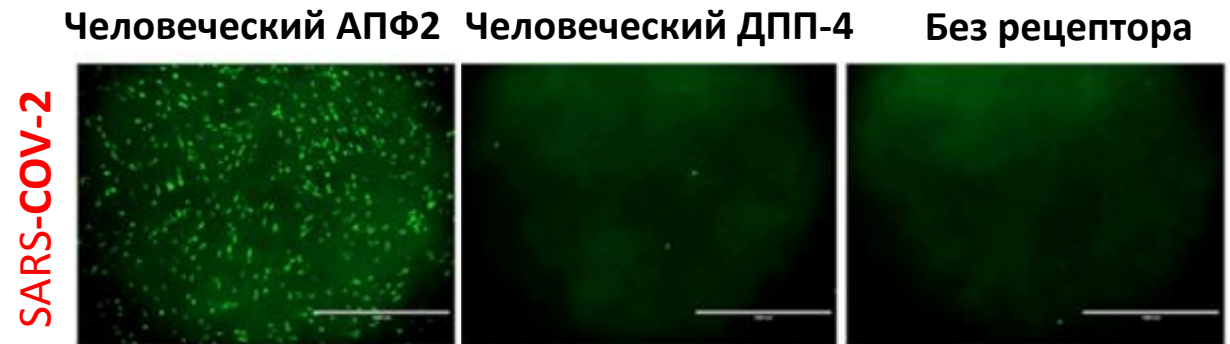
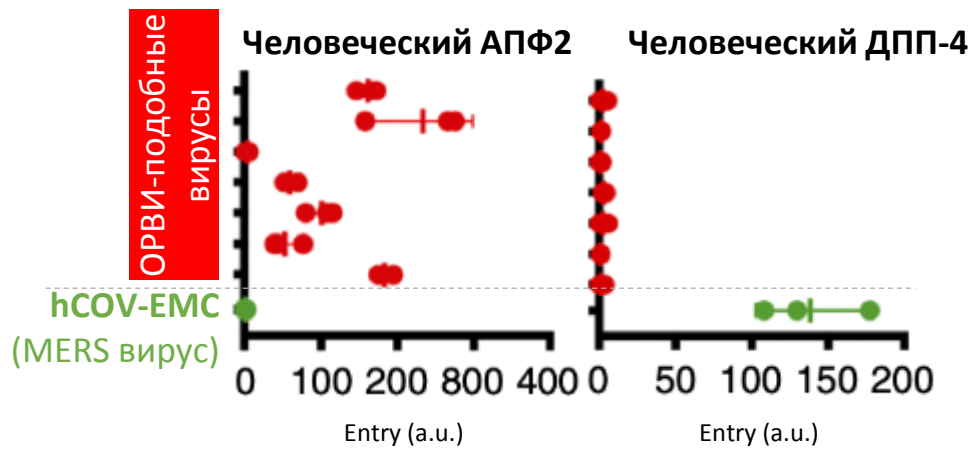
ДИ, доверительный интервал; ДПП-4, ингибитор дипептидилпептидазы-4; аргПП1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; ОР, отношение риска

1. Yang Z, et al. Diabetes Metab Res Rev 2016;32:391–404. 2. Wvan der Zanden R, et al. PLoS One 2015;10:e0139367.

# Является ли DPP-4 рецептором для вируса SARS-CoV-2<sup>1</sup>

Эксперимент на клетках, выращенных в лаборатории, показал, что:

- ОРВИ-подобные коронавирусы, включая SARS-CoV-2, используют АПФ2, а не DPP-4, в качестве рецептора
- Коронавирус MERS использует DPP-4, а не АПФ2, в качестве рецептора



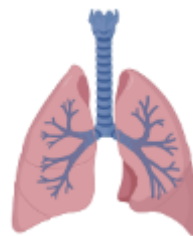
SARS-CoV-2 - тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2; АПФ2, ангиотензинпревращающий фермент 2; AU, произвольная единица измерения; COVID-19, коронавирусная болезнь 2019; DPP-4, дипептидилпептидаза-4; hCoV-EMC, коронавирус-медицинский центр EPACmus человека; MERS, респираторный синдром на Ближнем Востоке; ОРВИ, острая вирусная инфекция

1. Letko et al. Nat Microbiol. 2020;5:562–9.

# Обоснование приема статинов при COVID-19<sup>1,2</sup>



Сердечно-сосудистые заболевания являются одним из наиболее значимых факторов риска тяжелой формы COVID-19

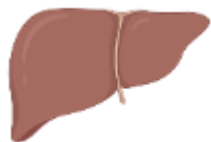


## Статины и вирусная пневмония

- **Снижение смертности** у госпитализированных пациентов с гриппом от статинов в обсервационных исследованиях
- **Снижение смертности** среди пациентов с MERS на статинах
- РКИ, связанные с искусственной вентиляцией лёгких на статинах: один РКИ предложил возможное **снижение смертности** от статинов, в то время как второй РКИ предложил **нейтральный эффект**



Сердечно-сосудистые осложнения могут возникнуть с COVID-19



Озабоченность безопасностью статинов - главная проблема токсичности печени

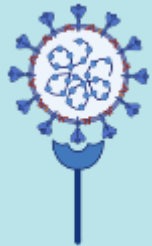
**Рекомендация: продолжить приём статинов**

COVID-19, коронавирусная болезнь 2019; MERS, респираторный синдром на Ближнем Востоке; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование.

1. Virani. Cardiology (ACC Magazine). [<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/09/is-there-a-role-for-statin-therapy-in-acute-viral-infections-covid-19>].

Massachusetts General Hospital treatment guidance. [[https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/covid-19\\_domID\\_statin.pdf](https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/covid-19_domID_statin.pdf)]. Accessed April 2020.

# Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в COVID-19<sup>1</sup>

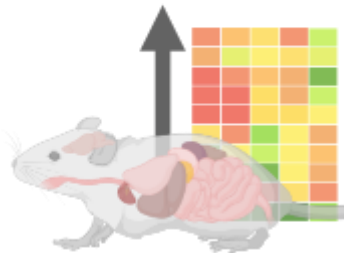


SARS-CoV-2 использует АПФ2 в качестве рецептора для проникновения в клетки



Пациентов с диабетом, гипертонией и сердечно-сосудистыми заболеваниями часто лечат ингибиторами РАС, а именно ингибиторами АПФ и БРА

## Вирусный рецептор АПФ2 может усиливаться некоторыми ингибиторами РАС



В экспериментах на животных повышенная экспрессия и активность АПФ2 в различных органах, включая сердце, происходили с ингибитором АПФ и БРА



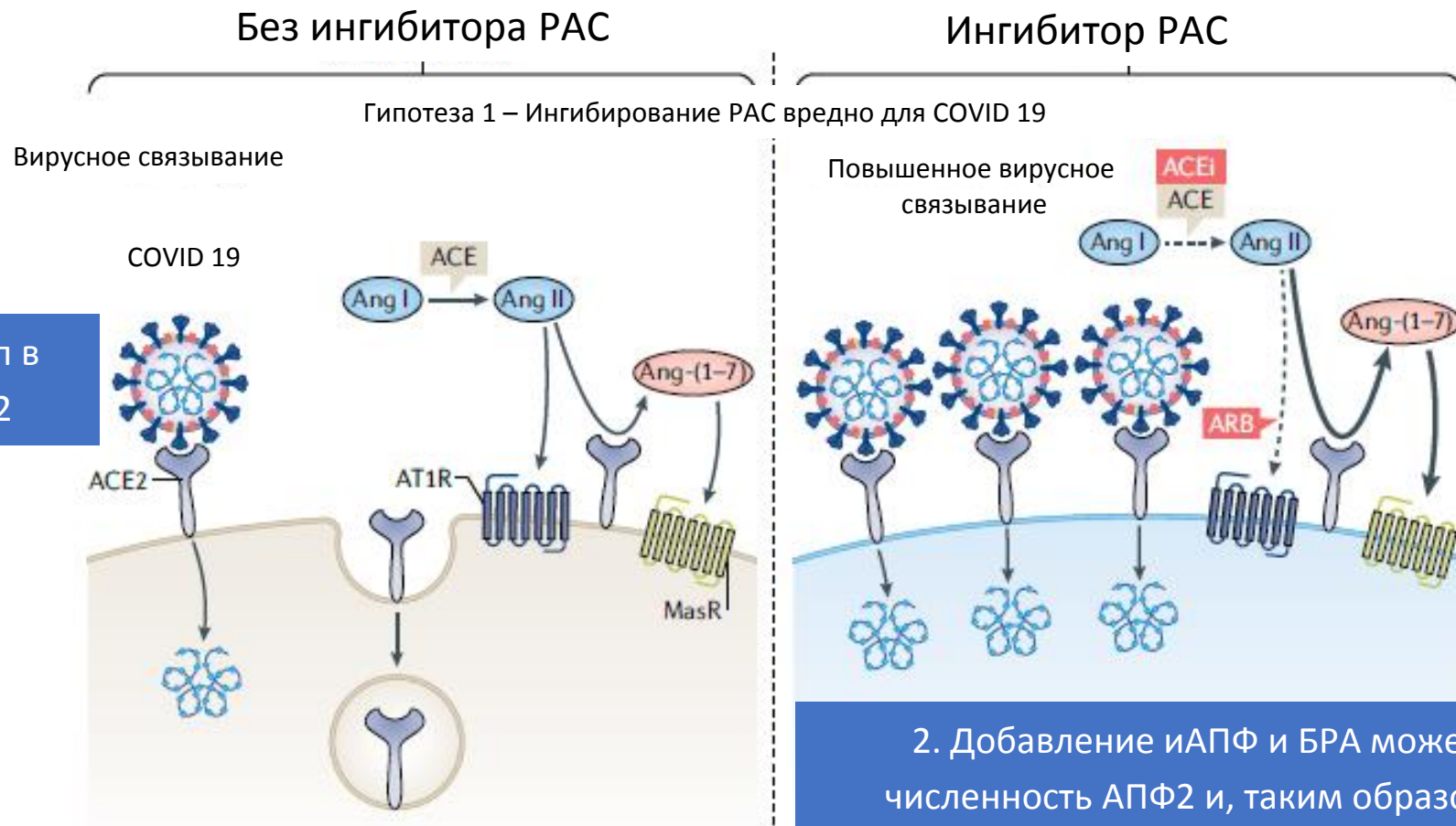
У людей повышенная секреция в моче АПФ2 у пациентов с артериальной гипертензией, получавших олмесартан, свидетельствует о том, что олмесартан может активировать АПФ2

**Гипотеза: повышает ли ингибирование РАС (с помощью БРА или ингибиторов АПФ) риск неблагоприятного исхода при COVID-19, благодаря возможной активизации АПФ2 и последующему увеличению вирусной нагрузки?**

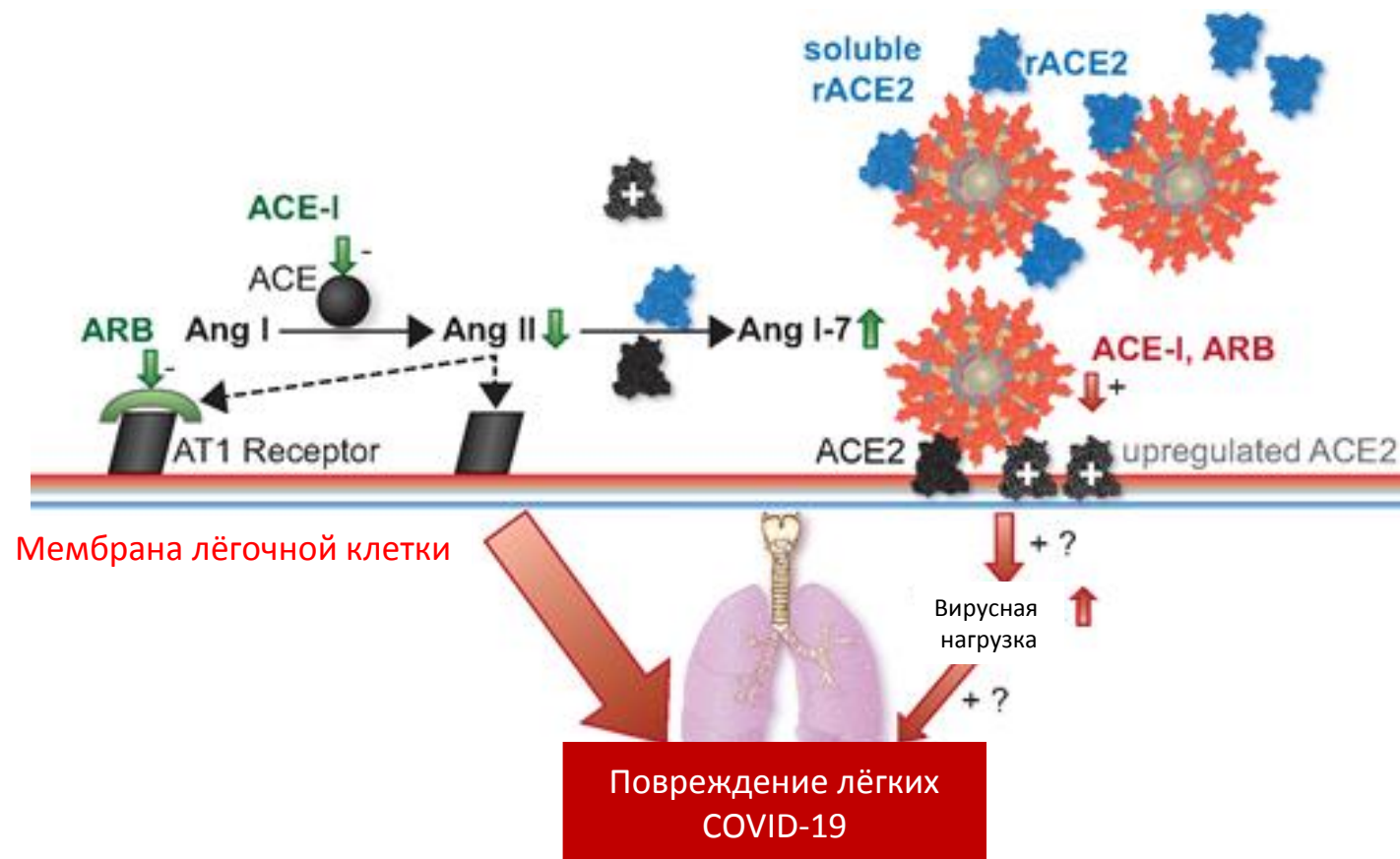
# Современные теории о лечении гипертонии с иАПФ при COVID-19<sup>1</sup>

## Конкурирующие гипотетические механизмы

## Гипотеза 1: повышенный риск при лечении гипертонии



# Гипотеза 1 (повышенный риск): потенциальная роль АПФ2 в развитии повреждения лёгких при SARS-CoV-2<sup>1</sup>



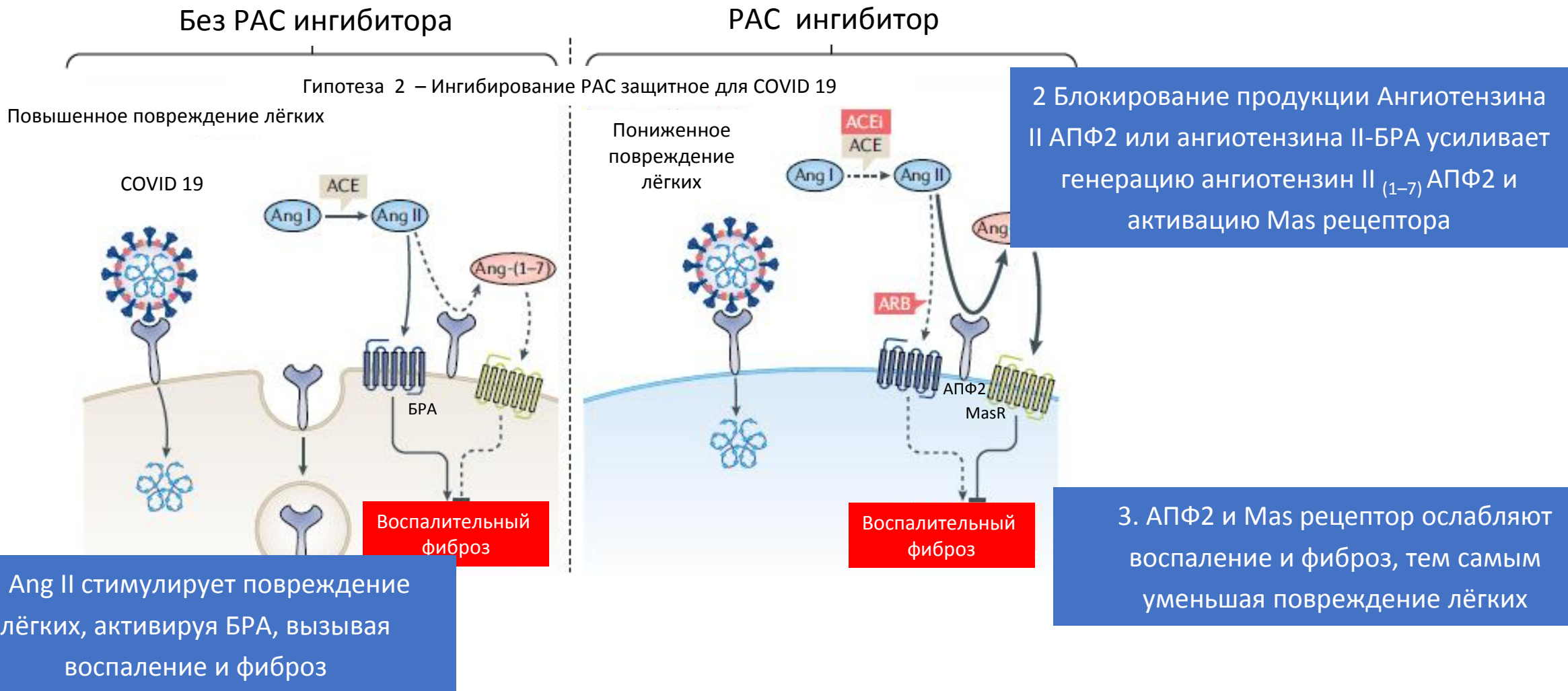
АПФ, ангиотензинпревращающий фермент; иАПФ- ингибитор АПФ;БРА блокаторы рецепторов ангиотензина-II , РАС ренин-ангиотензиновая система ; COVID-19, коронавирусная болезнь 2019; SARS-CoV-2 - тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2

1. Kuster et al. Eur Heart J. 2020;doi:10.1093/eurheartj/ehaa235.

# Современные теории о лечении гипертонии и АПФ2 в COVID-19<sup>1</sup>

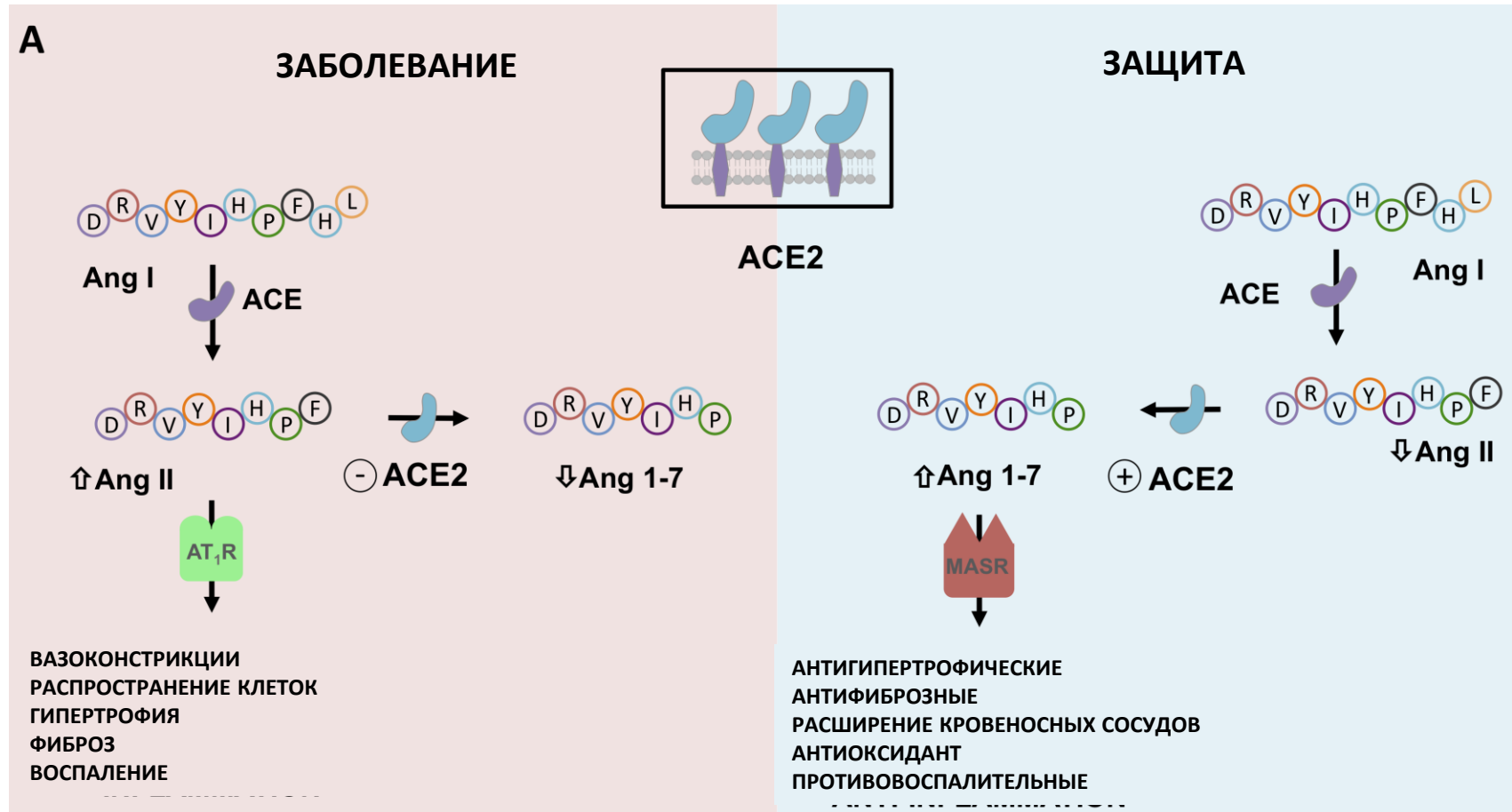
## Конкурирующие гипотетические механизмы

### Гипотеза 2: снижение риска при лечении гипертонии





# Гипотеза 2 (снижение риска): защитная роль АПФ2 в системе ренин-ангиотензин<sup>1</sup>



АПФ, ангиотензинпревращающий фермент; Анг, ангиотензин; БРА, рецептор ангиотензина II типа 1

1. Wang et al. Circulation 2020;doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049.

# Современная теория о лечении гипертонии и АПФ2<sup>1</sup>

Исследование на мышах показывает, что блокирование ренин-ангиотензиновой системы для лечения АГ может быть полезным в лечении легочной недостаточности COVID-19



Молекулярная связь между патогенезом ОРВИ и системой ренин-ангиотензин



Спайковый белок ОРВИ-COV усугубляет острую лёгочную недостаточность у мышей ...



... которые могут быть ослаблены путём блокирования ренин-ангиотензиновой системы

**Гипотеза рекомбинантный белок АПФ2 может иметь двойную выгоду :**

- Блокировать распространение ОРВИ-COV путём секвестрации вирусных частиц
- Модулировать систему ренин-ангиотензин для защиты от острой тяжелой лёгочной недостаточности и ОРДС

# Современные теории о лечении гипертонии и АПФ<sup>2</sup>

## Эпидемиологическое исследование у пациентов с COVID-19 предполагает пользу лечения

Использование БРА/иАПФ и патогенез COVID-19 в ретроспективном одноцентровом исследовании (Ухань, Китай)



126 пациентов с COVID-19 и артериальной гипертензии

Ретроспективно выделено по гипотензивным препаратам

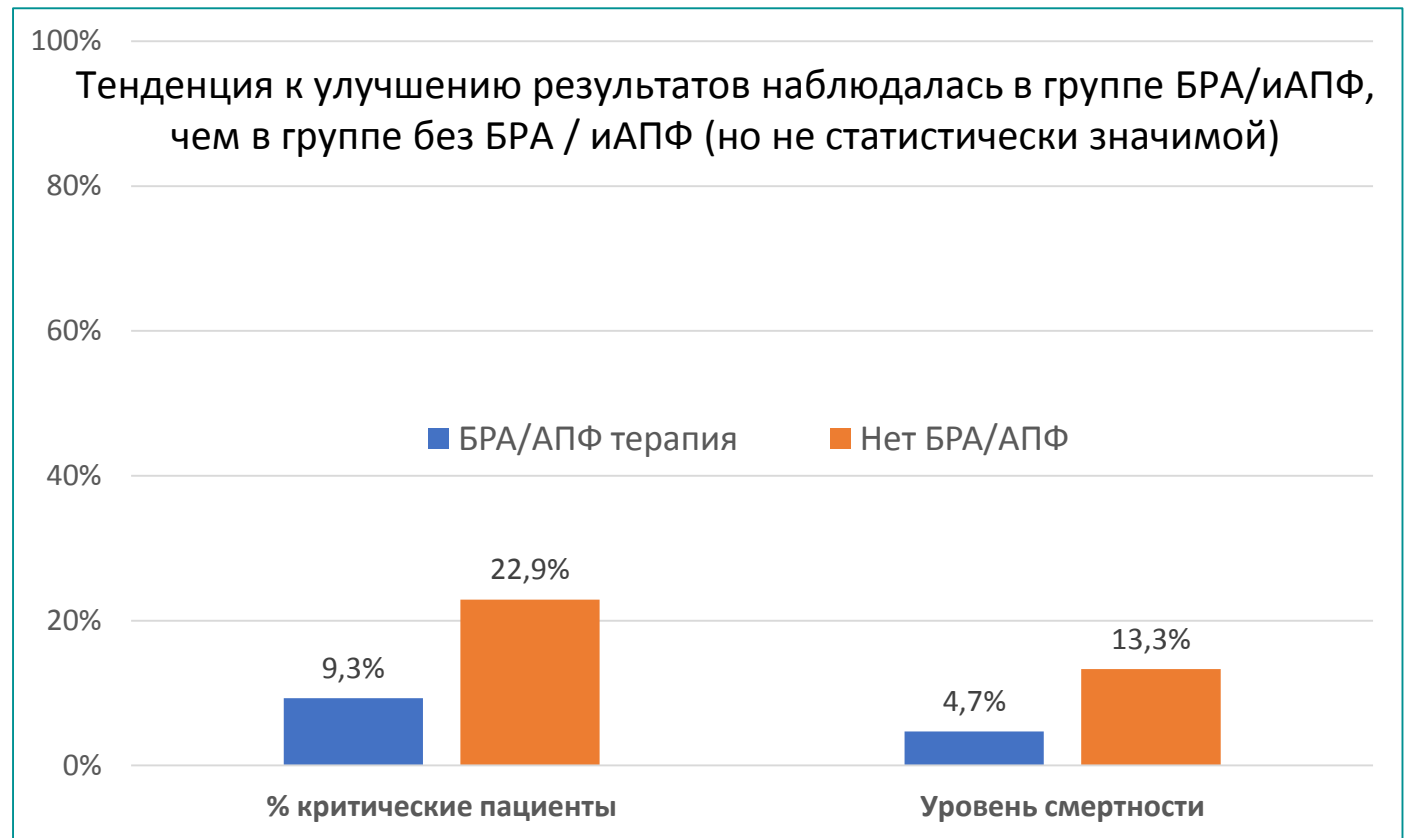


**БРА/иАПФ**  
группа (N = 43)



**Нет БРА/иАПФ**  
группа (N = 83)

- Артериальное давление было сопоставимым между группами БРА/иАПФ и нет БРА/иАПФ
- Группа БРА/иАПФ имела значительно более низкие уровни СРБ (P = 0,049) и прокальцитонина (P = 0,008)



# Современные теории о лечении гипертонии и АПФ2<sup>1</sup>

Авторы современных статей призывают продолжить лечение гипертонии у пациентов с COVID-19 на основе современных данных

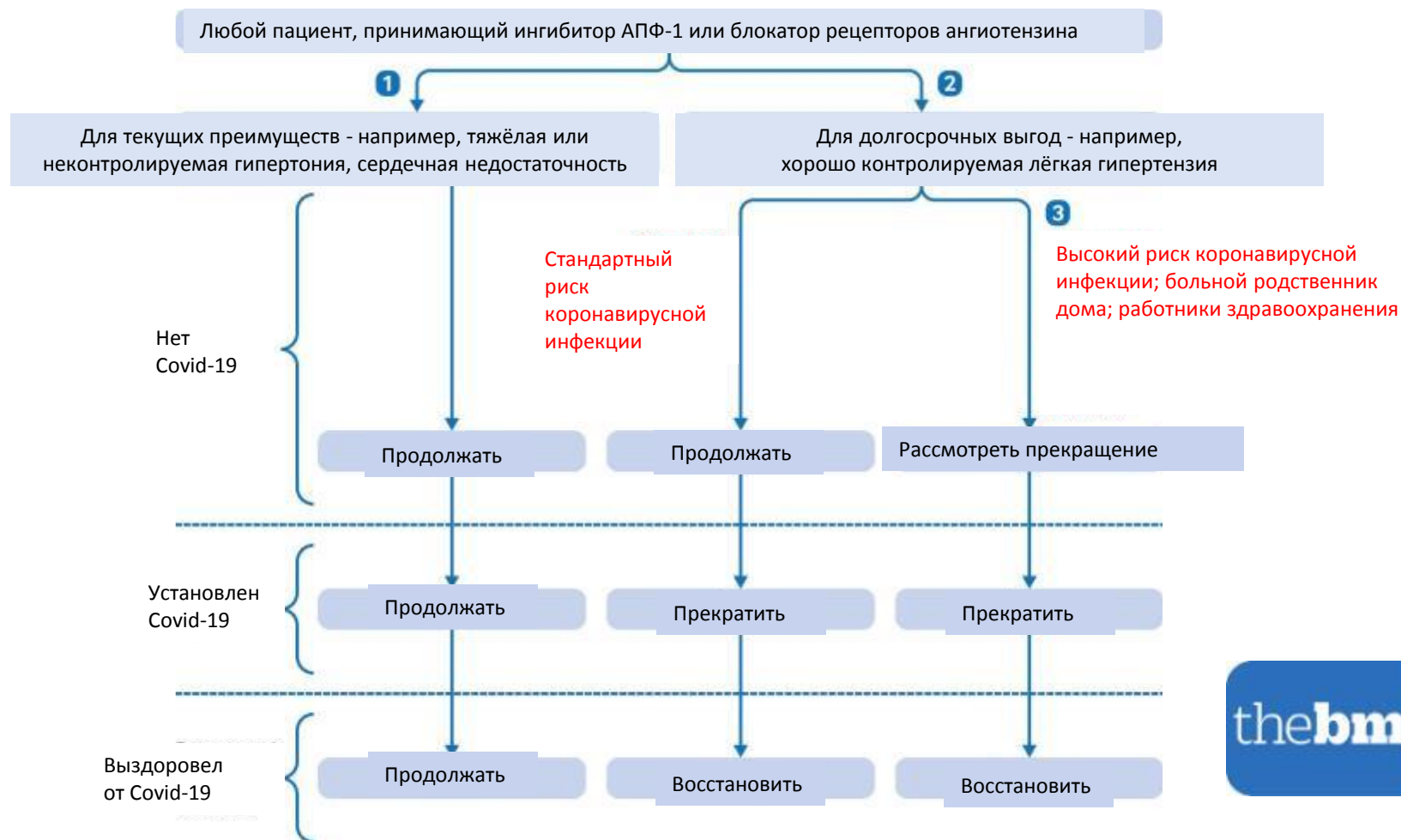
*«Мы утверждаем, что существует клиническое равновесие, и, прежде чем медицинское сообщество даст рекомендации пациентам отказываться от потенциально жизненно важных лекарств, существует острая и неотложная необходимость в многоцентровых исследованиях для проверки этой гипотезы у пациентов с COVID-19».*

**Lancet Respiratory Medicine<sup>1</sup>**

*“... основываясь на имеющихся в настоящее время фактических данных, лечение блокаторами ренин-ангиотензиновой системы не следует прекращать из-за проблем с коронавирусной инфекцией”*

**Hypertension<sup>2</sup>**

# Журнал British Medical Journal: рекомендации по дальнейшему использованию ингибиторов АПФ и БРА у людей с риском развития COVID-19



©2020 by British Medical Journal Publishing Group

АПФ, ангиотензинпревращающий фермент; БРА, блокатор ангиотензиновых рецепторов; COVID-19, коронавирусная болезнь 2019.

1. Aronson et al. BMJ 2020;369:m1313.

# Обновление рекомендаций ESH по COVID-19

«Доступные в настоящее время данные об инфекциях COVID-19 не поддерживают дифференциальное использование блокаторов РАС (иАПФ или БРА) у пациентов с COVID-19»

## ***Стабильные пациенты с COVID-19***

Лечение иАПФ и БРА должно проводиться в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018 года

## ***COVID-19 и тяжёлые симптомы или сепсис***

Блокаторы РАС и другие препараты, снижающие артериальное давление, следует использовать или прекратить в индивидуальном порядке с учётом текущих рекомендаций

«Необходимы дальнейшие исследования влияния гипертонии и препаратов, снижающих артериальное давление, в частности блокаторов РАС, на клиническое течение инфекций COVID-19»

иАПФ, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА, блокатор ангиотензиновых рецепторов; COVID-19, коронавирусная болезнь 2019; ESH, Европейское общество гипертонии; РАH, ренин – ангиотензиновая система

1. European Society of Hypertension. [<https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19-2/>]. Accessed April 2020.

# Ведущие врачебные сообщества рекомендуют продолжать терапию пациентов с артериальной гипертонией и COVID-19 (часть 1)

Общество	Резюме рекомендации	Обновление выписки
Европейское общество гипертонии (ESH)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Рекомендуют продолжение иАПФ/БРА из-за отсутствия доказательств, что препараты оказывают нежелательные реакции при COVID-19</li><li>• При тяжелом течении заболевания или сепсисом, решение по антигипертензивной терапии должны приниматься на индивидуальной основе с учётом текущих рекомендаций</li></ul>	12 марта 2020 г.
Совет Европейского общества кардиологов (ESC) по гипертонии	Настоятельно рекомендуют продолжать иАПФ/БРА из-за отсутствия доказательств по необходимости отмены препарата	13 марта 2020 г.
Гипертония Канада	Рекомендуют продолжение иАПФ/БРА из-за отсутствия доказательств того, что пациенты с гипертензивной болезнью или пациенты с иАПФ/БРА имеют более высокий риск неблагоприятных исходов при COVID-19	13 марта 2020 г.
Канадское сердечно-сосудистое общество	Настоятельно рекомендуют продолжать приём ингибиторов иАПФ/БРА и рецепторов ангиотензина и неприлизина из-за отсутствия доказательств по необходимости отмены препарата	15 марта 2020 г.
Почечная ассоциация, Великобритания	Настоятельно рекомендуют продолжать иАПФ/БРА из-за отсутствия доказательств по необходимости отмены препарата	15 марта 2020 г.
Международное общество гипертонии (ISH)	Настоятельно рекомендуют, чтобы обычное использование иАПФ/БРА для лечения гипертонии не зависит от COVID-19 в отсутствия доказательств по необходимости отмены препарата	15 марта 2020 г.

иАПФ, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА, блокатор ангиотензиновых рецепторов; COVID-19, коронавирусная болезнь 2019.

1. NephJC. [<http://www.nephjc.com/news/covidАПФ2>]. Accessed April 2020.

# Ведущие врачебные сообщества рекомендуют продолжать терапию пациентов с артериальной гипертонией и COVID-19 (часть 2)

Общество	Резюме рекомендации	Обновление выписки
Американский колледж врачей (ACP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуют продолжение иАПФ/БРА из-за отсутствия доказательств, что препараты оказывают нежелательные реакции при COVID-19</li> <li>• Прекращение антигипертензивной терапии может нанести вред здоровью</li> </ul>	16 марта 2020 г.
Испанское общество гипертонии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Настоятельно рекомендуют продолжать иАПФ/БРА из-за отсутствия доказательств по необходимости отмены препарата</li> <li>• При тяжелом течении заболевания решение по антигипертензивной терапии должны приниматься на индивидуальной основе</li> </ul>	17 марта 2020 г.
Американская кардиологическая ассоциация (AHA), Американское общество по сердечной недостаточности (HFSA), Американский колледж кардиологов (ACC)	Рекомендуют постоянный прием иАПФ/БРА всем пациентам, которые ранее лечились данной группой препаратов	17 марта 2020 г.
Европейская почечная ассоциация - Европейская ассоциация диализа и трансплантации (ERA – EDTA)	Рекомендуют продолжение приема иАПФ/БРА у пациентов с инфекцией COVID-19 из-за отсутствия доказательств, что препараты оказывают нежелательные реакции при COVID-19	17 марта 2020 г.
Американское общество детской нефрологии	Настоятельно рекомендуют продолжать иАПФ/БРА, пока не появятся новые доказательства обратного	17 марта 2020 г.
Совет по исследованию высокого кровяного давления Америки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуют продолжить терапию иАПФ/БРА</li> <li>• Пациентам не следует прекращать приём препаратов, снижающих артериальное давление, если это не рекомендовано врачом</li> </ul>	18 марта 2020 г.
Австралийское диабетическое общество	Рекомендуют продолжить антигипертензивную терапию, учитывая, что предположение о риске ингибиторов АПФ и БРА является чисто теоретическим	29 марта 2020 г.

иАПФ, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА, блокатор ангиотензиновых рецепторов; COVID-19, коронавирусная болезнь 2019.

1. NephJC. [<http://www.nephjc.com/news/covidАПФ2>]. Accessed April 2020.