

# ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І COVID-19: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ ТА ТЕРАПІЇ

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.8-21>

### В.І. ЦИМБАЛЮК

д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. В.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0001-7544-6603

### М.Д. ТРОНЬКО

д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0001-7421-0981

### Ю.Г. АНТИПКІН

д. мед. н., професор, академік НАМН України, академік-секретар відділення клінічної медицини НАМН України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-8018-4393

### В.В. ПОПОВА

д. мед. н., завідувачка відділом профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-4116-0671

### Контакти:

Попова Вікторія Василівна  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ профілактичної діабетології  
04114, Київ, Вишгородська 69  
Тел.: +38 (067) 466 15 34  
email: [popovavv27@gmail.com](mailto:popovavv27@gmail.com)

### ВСТУП

Коронавірусне захворювання COVID-19 (аббревіатура від англ. COrona Virus Disease – 2019) викликає раніше невідомий β-коронавірус SARS-CoV-2, який було виявлено в зразках рідини, взятої з легень пацієнтів із пневмонією в китайському місті Ухань у грудні 2019 р. SARS-CoV-2 належить до підвиду *Sarbecovirus* і є сьомим у черзі коронавірусів, здатних інфікувати людину. SARS-CoV-2 є зооантропонозним РНК-вмісним вірусом із оболонкою. Згідно з філогенетичним аналізом повного геному, спочатку вірус циркулював серед кажанів, але людині передався від поки що невідомої проміжної тварини. Повний геном вірусу вже розкодовано, він знаходиться у відкритому доступі, зокрема у базі GenBank. Більшість людських коронавірусних інфекцій перебігають легко, проте великі спалахи двох β-коронавірусів – тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу (SARS-CoV) в 2002–2003 рр. і близькосхідного респіраторного синдрому коронавірусу (MERS-CoV) у 2012 р. викликали смертельну пневмонію зі смертністю 10% для SARS-CoV та 36% для MERS-CoV [1].

30 січня 2020 р. BOO3 оголосила спалах COVID-19 надзвичайною ситуацією в сфері суспільної охорони здоров'я, що має міжнародне значення, а 11 березня епідемія була названа пандемією [2]. Ця епідемія є першою в історії людства пандемією, що піддається контролю. Вона закінчиться, шойно серед населення виробиться достатній колективний імунітет.

Станом на 31.07.2020 р. у світі було офіційно зареєстровано майже 17,5 млн. підтверджених випадків інфікування COVID-19 у 215 країнах і територіях, 676 835 хворих померли [3, 4].

В Україні від початку пандемії до 31.07.2020 р. було інфіковано 68 794 людей. Загальна кількість померлих на згадану дату становила 1 673 особи, ще 38 154 хворих одужали [5]. У нашій країні карантин був уведений завчасно, саме тому з початку поширення пандемії вдалося стримати стрімке зростання кривої захворюваності й отримати оптимістичний сценарій розвитку епідемії коронавірусу, що сприяло збереженню багатьох життів. Аналіз структури супутніх захворювань пацієнтів, які померли від ускладнень COVID-19 в Україні, з урахуванням даних станом на 31.07.2020 р.

показав, що 70% хворих на COVID-19 мали супутні нозології, а саме: серцево-судинні захворювання (ССЗ) – 78,2%, цукровий діабет (ЦД) – 21,7%, поєднані захворювання – 24%, запалення легень – 13,1%, онкологічні захворювання – 8,2%, захворювання нирок – 10,5%, неврологічні захворювання – 6,4%, інші захворювання – 11,5% [5]. У 54,8% померлих із супутньою патологією було по кілька захворювань: ССЗ та ЦД, імунодефіцит та ожиріння тощо [5]. Високий відсоток ССЗ і ЦД різко контрастує з даними Китайського центру з контролю і профілактики захворювань, що можна пояснити національно-етнічними особливостями, які зумовлюють низький відсоток ССЗ і ЦД в структурі загальної захворюваності в Китаї.

Аналіз вікової структури смертності показав, що практично 89% людей, які померли від коронавірусного захворювання в Україні, були старші від 50 років, що збігається з даними світової та китайської статистики. В гендерній структурі померлих від коронавірусу в Україні переважали чоловіки, що відповідає чіткій тенденції превалювання чоловічої смертності у світовій статистиці з коронавірусної інфекції. Під час аналізу підозрілих випадків захворювання на COVID-19 в Україні встановлено, що 66,5% випадків припали на людей у віці 18–49 років та 22% – понад 50 років, що свідчить про дієвість профілактичних заходів, спрямованих на жорстку карантинну тактику соціального дистанціювання стосовно населення у віці понад 60 років [5].

Для створення огляду літератури проведено пошук статей в базах даних PubMed і Google Scholar до 30 липня 2020 р. Використовували наступні ключові слова: «SARS-CoV-2», «COVID-19», «інфекція», «патогенез», «інкубаційний період», «клінічні особливості», «діагностика», «лікування», «діабет». Крім того, ми отримали повний текст відповідних перекресних посилань з результатів пошуку, а також доступ до наявної наукової літератури і рекомендацій на веб-сайтах Центрів з контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США.

**Коронавірусна інфекція COVID-19** – потенційно тяжка гостра респіраторна інфекція, що викликається коронавірусом SARS-CoV-2, є небезпечним захворюванням, що може мати перебіг як у легкій формі гострої респіратор-

ної вірусної інфекції, так і у важкій. Специфічні ускладнення можуть включати вірусну пневмонію, що призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) або дихальної недостатності з ризиком смерті.

Наразі відсутні будь-які специфічні противірусні засоби терапії або профілактики COVID-19. Тяжкі форми хвороби з більшою ймовірністю розвиваються в літніх людей і осіб із певними захворюваннями, такими як астма, ЦД і ССЗ. У важких випадках застосовують засоби для підтримання функцій життєво важливих органів. Захворювання викликається новим вірусом, у людей до нього немає набутого імунітету, тому до інфекції сприйнятливі всі вікові категорії. Майже в 15% випадків захворювання перебігає у важкій формі, що потребує застосування кисневої терапії, стан ще 5% хворих діагностується як критичний.

### **COVID-19, ЦД, АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ІНШІ СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ**

#### **Епідеміологічні аспекти**

В опублікованій у журналі Американської медичної асоціації (Journal of the American Medical Association) статті Z. Wu і J.M. McGoogan підсумували результати звіту Китайського центру з контролю і профілактики захворювань щодо 44 672 підтверджених випадків захворювання [6]. Загальний коефіцієнт летальності (case fatality ratio, CFR) на цій стадії склав 2,3% (1 023 випадків смерті). CFR був підвищеним у пацієнтів із COVID-19 і наявними супутніми захворюваннями, зокрема ССЗ (10,5%), ЦД (7,3%), хронічними респіраторними захворюваннями (6,3%), артеріальною гіпертензією (АГ) (6%) і онкологічними захворюваннями (5,6%). Є дані, що демонструють вікову тенденцію CFR: у пацієнтів віком 80 років і більше CFR становив 14,8%, у віці 70–79 років – 8,0%, тоді як смертельних випадків серед пацієнтів у віці 9 років і менше не було взагалі [6].

Згідно з аналізом Китайського центру з контролю і профілактики захворювань, станом на 11.02.2020 р. серед 72 314 випадків COVID-19 вік 87% хворих становив від 30 до 79 років, 3% хворих були старші від 80 років, 1% – діти 9 років і молодші, ще 1% – діти та підлітки у віці 10–19 років, тобто тільки 2% інфікованих були молодші від 20 років [7]. Про захворювання дітей повідомляється рідко, зазвичай це випадки захворювання всієї родини або результат контакту дитини з інфікованим пацієнтом.

Співвідношення чоловічої і жіночої статі становило 51% до 49% відповідно. Очевидно, чоловіки більш схильні до коронавірусного захворювання [7–9]. 4% хворих були медичними працівниками [6].

Таким чином, при тому, що COVID-19 уражає всі вікові групи, середній вік хворих становить майже 47–59 років і зазвичай вищий серед важких пацієнтів і померлих людей [10]. У США приблизно третина хворих на COVID-19 – це люди, старші від 65 років, на яких припадає 45% госпіталізацій, 53% переведень у реанімацію і 80% смертей від цієї хвороби.

На поточний момент патогенез COVID-19 невідомий, але може бути схожий з патогенезом вірусу SARS-CoV. Хоча патофізіологічні механізми досі не вивчені, відзначено, що найважчі та смертельні випадки COVID-19 мали місце в

літніх людей або в пацієнтів із супутніми захворюваннями, зокрема з наявністю ССЗ, ЦД, хронічних захворювань легень, нирок, АГ та онкологічних захворювань [6, 7, 11–13]. За даними ВООЗ, рівень смертності серед пацієнтів із АГ досягає 8%, серед пацієнтів із ЦД – 9%. Дані дослідження, опублікованого в журналі The Lancet Respiratory Medicine, пов'язують цю особливість з прийомом препаратів, що змінюють форму клітин і роблять ці клітини уразливішими для нового коронавірусу. В такі клітини вірус легше проникає і частіше їх вражає, а захворювання при цьому має важчий перебіг, внаслідок чого зростає ризик летального наслідку [14]. Коронавірус, що викликає захворювання COVID-19, потрапляє в клітини-мішені завдяки рецепторам особливого білка – ангіотензин-перетворюючого ферменту типу 2 (АПФ-2). Вірус використовує його як своєрідні «вхідні ворота». У той же час АПФ-2 є мішенню цілої низки лікарських препаратів (інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) 2 – сартани), які широко застосовують у пацієнтів із ССЗ, АГ, ЦД. Блокатори АПФ допомагають знизити тиск, але водночас, підвищуючи експресію АПФ-2, залучають більшу кількість нових вірусів. Передбачають, що, взаємодіючи з АПФ-2, вірус його виснажує. В результаті розвивається гостра симптоматика дефіциту цього ферменту, що і є однією з частих причин важкого перебігу інфекції.

В одному китайському мета-аналізі, що включав 1 527 пацієнтів, показано, що найпоширенішими ССЗ і супутніми метаболічними захворюваннями COVID-19 були АГ (відносний ризик (ВР) 17,1%, 95% довірчий інтервал (ДІ) 9,9–24,4%) та кардіо-цереброваскулярні захворювання (ВР 16,4%, 95% ДІ 6,6–26,1%) на фоні ЦД (ВР 9,7%, 95% ДІ 6,9–12,5%). У цьому звіті показано, що в пацієнтів із COVID-19, ускладненим ЦД або АГ, ризик розвитку важкого захворювання або необхідності госпіталізації у відділення інтенсивної терапії збільшувався в 2 рази, тоді як у пацієнтів із COVID-19, ускладненим кардіо-цереброваскулярним захворюванням – у 3 рази [15]. Серед померлих 355 пацієнтів із COVID-19 в Італії середнє число наявних раніше основних патологічних станів склало 2,7, і тільки в 3 пацієнтів не було діагностовано супутніх захворювань [16].

#### **Патогенетичні механізми та клінічні аспекти**

ЦД є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Цей стан пов'язаний із макро- та мікросудинними ускладненнями, які в кінцевому підсумку впливають на загальне виживання пацієнтів [17]. Зв'язок між ЦД та інфекцією давно клінічно визнаний [18]. Інфекції, особливо грип і пневмонія, часто зустрічаються і є серйознішими в літніх людей із ЦД типу 2 (ЦД-2) [19, 20]. Проте, дані щодо того, чи дійсно сам ЦД підвищує сприйнятливість і впливає на результати інфекцій, або основними причинами є ССЗ і ниркові захворювання, які часто пов'язані з ЦД, залишаються суперечливими [21].

Раніше повідомлялося, що ЦД і неконтрольована гіперглікемія є значущими предикторами тяжкості перебігу та ризику смерті в пацієнтів, інфікованих різними вірусами, в тому числі пандемічним грипом А (H1N1) 2009 р. [22], SARS-CoV [23] і MERS-CoV [24]. Однак у поточній пандемії SARS-CoV-2 дослідники не виявили чіткого зв'язку між ЦД і важ-

ким коронавірусним захворюванням [9, 25]. Водночас інші дослідження з Китаю [6, 7] та Італії [16] показали, що літні пацієнти з хронічними захворюваннями, включаючи ЦД, піддаються більшому ризику розвитку важкого перебігу COVID-19 та підвищеній смертності.

Як відомо, ЦД – це хронічний запальний стан, що характеризується множинними метаболічними і судинними порушеннями, які детермінують реакцію на патогенні мікроорганізми [21]. Показано, що навіть короточасна гіперглікемія тимчасово супресує вроджену імунну систему [26, 27]. Крім того, ЦД характеризується високим рівнем прозапальної цитокинової відповіді, особливо інтерлейкінів (ІЛ) типів 1 та 6 і фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) за відсутності екзогенної імуностимуляції. За наявності ж зовнішнього тригера в пацієнтів із ЦД виникає ситуація гіперцитокінемії, цитокинового шторму на фоні COVID-19, ускладненого ГРДС і системною поліорганною недостатністю [28]. Гіперглікемія і резистентність до інсуліну сприяють збільшенню синтезу кінцевих продуктів глікозилювання та різкого підвищення секреції прозапальних цитокинів, наростанню рівня оксидативного стресу, а також стимулюють вироблення молекул адгезії, які опосередковують запалення тканин [21, 29]. Цей запальний процес може бути основним механізмом, який призводить до вищої схильності до інфекцій з гіршими наслідками в пацієнтів із ЦД [29]. З іншого боку, погано контрольований ЦД пов'язаний із пригніченням проліферативної відповіді лімфоцитів на різні види тригерів [28], а також із порушенням функцій моноцитів/макрофагів і нейтрофілів [21]. Аномальна реакція гіперчутливості уповільненого типу [28] і дисфункція активації комплекменту [30] також описані у пацієнтів із ЦД. Дослідження *in vitro* показали, що вплив на легеневі епітеліальні клітини високих концентрацій глюкози значно збільшує сприйнятливості до інфекційного зараження і підвищує реплікацію вірусу, тобто, гіперглікемія може посилювати реплікацію вірусу *in vivo* [31].

У пацієнтів із ЦД зазвичай спостерігається значне зниження форсованої життєвої ємності легень та об'єму форсованого видиху за одну секунду, що пов'язано з наявністю підвищеного рівня глюкози в плазмі [32].

У хворих на COVID-19 при госпіталізації зазвичай виявляється лімфоцитопенія і меншою мірою тромбоцитопенія та лейкопенія, які є найбільш значущими в пацієнтів із тяжким перебігом захворювання на коронавірусну інфекцію [7]. Крім того, підвищені рівні прозапальних цитокинів, включаючи ІЛ-6 і С-реактивний білок, а також підвищена коагуляційна активність, що виявляється у вищих концентраціях D-димеру, також асоціюються з тяжкістю коронавірусної інфекції [7].

При ЦД-2, крім згаданого раніше запального процесу, має місце дисбаланс між коагуляцією і фібринолізом. Ці порушення сприяють розвитку гіперкоагуляційного протромботичного стану [33]. Крім того, атеросклероз, судинне запалення та ендотеліальна дисфункція також є частиною патогенезу інших хронічних станів, наприклад, АГ і ССЗ [29].

Дані про розвиток епідемії COVID-19 свідчать, що вік і слабкий імунітет можуть виявитися не головними чинниками важкого перебігу захворювання [34]. Багато дослідників

звернули увагу, що люди з АГ і ЦД значно важче переносять COVID-19-асоційовану інфекцію. Літній вік пов'язаний із дефектами функції Т- та В-клітин і надлишковою дисфункціональною продукцією маркерів запалення. Таким чином, ЦД-2 автономно чи в поєднанні з літнім віком, АГ та/або ССЗ може сприяти недостатньому контролю реплікації SARS-CoV-2 і тривалішій прозапальній відповіді, що може призвести до фатальних наслідків [11, 13].

Протягом останніх місяців з'являлися повідомлення про небезпеку прийому пацієнтами із ССЗ інгібіторів АПФ та БРА. На експериментальних моделях встановлено, що рецептори АПФ-2 є «вхідними воротами» для коронавірусу при його проникненні в клітини людини. У зв'язку з цим з'явилися припущення, що прийом інгібіторів АПФ та БРА може підвищувати ризик захворювання на коронавірусну інфекцію. Щоб потрапити всередину клітини, вірус SARS-CoV-2 зв'язується через свій білок S з рецепторами АПФ-2, розташованими на альвеолярних мембранах клітин легень, нирок, міокарда, кишечника, тому новий коронавірус здатний вражати саме ці органи.

Зазвичай діти з гострими респіраторними захворюваннями завжди входять у групу ризику. Але на сьогодні показано, що на новий коронавірус діти хворіють набагато менше, а головне – летальність у групі майже нульова. Це викликало у вірусологів здивування, яке пізніше отримало своє пояснення. Коронавірус, як і віруси MERS (близькосхідний респіраторний синдром), SARS (атипова пневмонія) входить до підродинової родини *Coronaviridae*. Для всіх вірусів цієї підродинової рецепторами на клітинах людини є АПФ-2. У дітей кількість цих рецепторів та їхня активність мала, оскільки ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) остаточно дозріває до 16–18 років. Тобто контагіозних мішеней для вірусу в дітей набагато менше, що перешкоджає проникненню SARS-CoV-2 в клітини дитячого організму. Це може пояснювати, чому діти інфікуються і хворіють рідше та легше, а також значно рідше помирають або страждають від ускладнень, таких як пневмонія.

Проблема літніх людей, які контактують із COVID-19, в тому, що велика їх кількість застосовує для зниження тиску препарати певного класу (інгібітори АПФ та БРА). У відповідь на це на поверхні клітин компенсаторно збільшується кількість рецепторів АПФ-2. Тобто, в таких групах населення (а це, звичайно, не тільки літні люди) сприйнятливості до вірусу набагато більша. Крім того, літні люди часто мають цілий спектр хронічних захворювань: компенсовані або незначні зміни в серці, судинах, печінці, нирках, нерідко на тлі супутнього ЦД. Відповідно, різке зростання навантаження на ці органи в умовах вірусної інфекції є небажаним. У важчій формі незалежно від віку хворіють курці, пацієнти з хронічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів та астмою. Але так само, як і COVID-19, на стан організму впливає грип, а також інші респіраторні захворювання.

ВООЗ попереджає, що групи населення, яким загрожує найвищий ризик інфікування, – це люди похилого віку та пацієнти з уже наявними захворюваннями (такими як АГ, хвороби серця, захворювання легень, онкологія і ЦД). ВООЗ також стверджує, що люди з хронічними захворюваннями

ваннями мають вищий ризик виникнення серйозніших ускладнень від нового коронавірусу і відповідно вищий ризик смерті. Три основних стани, які виділяє ВООЗ, – це хвороби серця, легень і ЦД. У більшості медичних рекомендацій, що стосуються COVID-19, ЦД згадується як одна з категорій високого ризику захворювання, ймовірно через те, що раніші дані з Китаю, де новий коронавірус зареєстрували вперше, вказують на підвищений рівень летальності для пацієнтів із супутнім діабетом. Вважають, що вірус потрапляє в клітину приєднанням до рецепторів АПФ-2, чим можна пояснити високу інфікованість і смертність людей похилого віку із супутньою гіпертонічною хворобою, котрі лікуються інгібіторами АПФ, при застосуванні яких спостерігається висока проліферація рецепторів АПФ-2, що є мішенями для COVID-19. Поєднання АГ і ЦД багаторазово збільшує тяжкість перебігу захворювання на коронавірус. Після зараження вірус поширюється дихальними шляхами, викликаючи великий викид цитокінів і генералізовану імунну відповідь. При цьому спостерігається зниження кількості лімфоцитів у крові, зокрема Т-лімфоцитів. Деякі дослідження припускають, що на боротьбу з вірусом витрачається дуже велика кількість лімфоцитів. Зменшення їхньої кількості закономірно знижує захисну здатність імунної системи і може призводити до тяжкої клінічної маніфестації захворювання. Вірусне проникнення в клітини господаря є фундаментальним компонентом міжвидової передачі, що є особливо характерним для коронавірусів (CoV). Під час дії вірусу на клітини господаря всі CoV через спайковий білок (Spike) зв'язуються з клітинами, які експресують специфічні рецептори. Після зв'язування з клітинами-мішенями протеаза клітини господаря розщеплює шиподібний білок Spike, що дозволяє вірусу проникати в клітини і розмножуватися [35]. АПФ-2 був ідентифікований як один із основних рецепторів для SARS-CoV [36] і SARS-CoV-2 [35]. Інтерфейс між АПФ-2 і вірусним спайк-білком був розшифрований, в результаті чого встановлено, що ефективність залучення АПФ-2 є ключовим чинником вірулентності COVID-19 [37]. Хоча епідеміологічний зв'язок ще не вивчений, деякі дослідження підтверджують гіпотезу про зв'язок між АПФ-2 і COVID-19 [38]. Зокрема, в експериментах на тваринах показано, що як інгібітор АПФ лізиноприл, так і БРА лозартан можуть значно підвищувати експресію генів та активність рецепторів АПФ-2 (у 5 і 3 рази відповідно) [39]. АПФ-2 широко експресується в дихальних шляхах, серці, нирках, кишечнику, нейронах головного мозку, ендотелії артерій та вен, імунних клітинах і підшлунковій залозі [1, 40].

У китайському дослідженні порівнювали 39 пацієнтів із SARS-CoV без наявного раніше ЦД, які не отримували лікування стероїдами, з 39 здоровими братами і сестрами. У 20 з 39 пацієнтів із SARS-CoV розвинувся ЦД під час госпіталізації. Оскільки було виявлено присутність АПФ-2 в острівцях підшлункової залози, було висловлено припущення, що SARS-CoV може пошкоджувати β-клітини острівців Лангерганса і викликати маніфестацію аутоімунного ЦД типу 1 (ЦД-1) [41, 42]. Отже, хоча необхідні додаткові дослідження, в пацієнтів із COVID-19 не виключене пошкодження підшлункової залози, що, безумовно, може сприяти погір-

шенню перебігу і прогнозу щодо COVID-19 у пацієнтів із дебутом ЦД.

H. Christopher et al. та E.M. Mortensen et al. у своїх допандемічних дослідженнях отримали дані як про зниження смертності, так і щодо необхідності застосування ендотрахеальної інтубації в пацієнтів із вірусною пневмонією, які перебували на терапії із застосуванням інгібіторів АПФ і БРА [43, 44]. Ці препарати широко використовують у пацієнтів із ЦД і АГ [45], тому їхній вплив на клінічний перебіг COVID-19 широко обговорюється в літературі. Деякі автори припускають, що ці препарати володіють значним імуномодуючим ефектом [46] і знижують легеневу та системну запальну реакцію за рахунок різкого зменшення продукції цитокінів [43, 44].

Як зазначалося вище, роль АПФ-2 в патогенезі ЦД в асоціації з COVID-19 широко обговорювалася у світовій науковій літературі, і на сьогоднішній день вже частково вивчена. Враховуючи, що АПФ-2 є функціональним рецептором для SARS-CoV-2, і його експресійні рівні можуть бути підвищені прийомом інгібіторів АПФ і БРА, деякі автори стверджують, що ці препарати можуть чинити негативний вплив на перебіг і фінал захворювання в пацієнтів із COVID-19 [47]. Навпаки, інші дослідники активно стверджують, що інгібітори АПФ та БРА можуть бути досить ефективними при терапії коронавірусної інфекції [46], оскільки SARS-CoV і його вірусний Spike-білок після з'єднання з функціональним рецептором для SARS-CoV-2 – АПФ-2, знижують експресію АПФ-2 в наступні стадії захворювання після досягнення, ймовірно, вкрай високого рівня вірусемії [10].

АПФ-2 – це інтегральний мембранний глікопротеїн, який конститутивно експресується епітеліальними клітинами легень, нирок, кишечника і кровоносних судин. Існує дві форми білка АПФ-2: клітинна (мембранозв'язана) і циркулююча (розчинна). Клітинний білок АПФ-2 є повнорозмірним білком, який експресується в надлишку в пневмоцитах і ентероцитах тонкої кишки [48]. Однак, як виявлено в останніх дослідженнях, АПФ-2 відсутній в селезінці, тимусі, лімфатичних вузлах, кістковому мозку і клітинах імунної системи (включаючи В- і Т-лімфоцити і макрофаги) [49, 50]. Циркулюючий АПФ-2 (з N-кінцевим пептидазним доменом) відщеплюється від повнорозмірного АПФ-2 на клітинній мембрані за допомогою металопротеази ADAM17 і згодом вивільнюється в позаклітинне середовище [51]. Виявлено, що трансмембранна серинова протеаза II типу (TMPRSS2) конкурує з ADAM17 за розщеплення АПФ-2, але вони розщеплюють АПФ-2 по-різному. І ADAM17, і TMPRSS2 видаляють короткий C-кінцевий фрагмент з АПФ-2. Залишки аргініну і лізину в амінокислотах з 652 по 659 є критичними для виділення ADAM17, тоді як залишки аргініну і лізину в амінокислотах з 697 по 716 необхідні для виділення TMPRSS2. Тільки розщеплення TMPRSS2 призводить до масштабнішого проникнення в клітину SARS-CoV, що робить протеазу TMPRSS2 однією з ключових ланок патогенезу COVID-19 [52–55]. Нещодавно дві дослідні групи продемонстрували, що внутрішньоклітинне проникнення SARS-CoV-2 також залежить від TMPRSS2-депо АПФ-2 [56, 57]. Ці дані вказують, що для «успішного» інфікування SARS-CoV-2 необхідні клітинні АПФ-2 і TMPRSS2.

АПФ-2 є близьким гомологом людського АПФ [58, 59]. Як відомо, АПФ розщеплює ангіотензин (Ang) I до Ang II. Ang II зв'язується з рецептором Ang II типу 1 (AT1) і потім опосередковує численні системні ефекти, такі як стимулювання, забезпечення нормоволемії, регуляція імунної системи та місцеві ефекти в серцево-судинній системі. У системі ренін-ангіотензин-альдостерон АПФ-2 виконує протилежну АПФ роль. АПФ-2 каталізує перетворення Ang I в Ang-(1-9) і Ang II в Ang-(1-7). Ефективність перетворення АПФ-2 на підкладці Ang II в 400 разів вища, ніж на Ang I [60]. Ang-(1-7) зв'язується з рецептором Mas, пов'язаним з G-білком, для опосередкування різних ефектів, що включають вазорелаксацію, кардіозахист, антиоксидантну дію [61], протизапальну дію [62] і значне пригнічення індукованої Ang II передачі сигналів [63, 64]. Вісь АПФ-2-Ang-(1-7) вважають важливою терапевтичною мішенню при ССЗ [65].

У великому когортному дослідженні показано, що циркулюючий АПФ-2 був виявлений у сироватці тільки 40 534 випробовуваних, і його концентрація була приблизно в 100 разів нижчою, ніж циркулюючого АПФ [66]. Додаткові дані показали, що циркулюючий АПФ-2 підвищується в пацієнтів із ЦД-1 або ЦД-2, АГ, серцевою недостатністю і хронічними захворюваннями нирок [67–69]. Причиною високого рівня АПФ-2 у цих пацієнтів є те, що підвищення АПФ-2 – це захисна відповідь для протидії несприятливому впливу Ang II. Оскільки експресії Ang II–AT1 рецептора сигналізації також сприяє аутоімунна відповідь, АПФ-2 може контролювати імунні функції через вісь Ang-(1-7)-Mas [70, 71]. Генетичний дефіцит АПФ-2 пов'язаний із активацією запальних медіаторів, підвищеною запальною реакцією на прозапальні стимули і посиленням ремоделювання серця й аорти, викликаного Ang II [72, 73]. Протизапальні ефекти АПФ-2 здійснюються, головним чином, через АПФ-2-Ang-(1-7) вісь на противагу осі Ang II–AT1 [74]. АПФ-2 також виконує незалежну від РААС функцію.

У кишечнику клітинний АПФ-2 (нециркулюючий АПФ-2) регулює поглинання амінокислот і бактеріальний баланс для зменшення ступеня запалення кишечника [75]. Кишкові клітинні АПФ-2 можуть бути ще однією вірусною точкою входу для SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 проникає в організм людини, головним чином, через дихальну систему, а також, очевидно, через кишечник та інші тканини. Дуже ймовірно, що в легені і кишечник він проникає за допомогою розщеплення протеази TMPRSS2 АПФ-2 [76]. Якщо імунна система нездатна перемогти інфекцію, SARS-CoV-2 буде масово займати клітинний АПФ-2 і руйнувати клітини пацієнта. Як наслідок, система Ang II–AT1 не може бути неактивною. Разом із цим функція кишечника руйнується, а запалення загострюється. В результаті маніфестує цитокиновий шторм, і в кінцевому підсумку дихальна система, серцево-судинна система та інші органи втрачають свої функції.

Клінічні дані показали, що серед стаціонарних хворих на COVID-19 близько 30% мають основні захворювання – найпоширеніше серед них АГ, потім ЦД і ішемічна хвороба серця [11, 77]. В таких пацієнтів підвищений ризик смерті. Оскільки вісь Ang II–AT1 при згаданих захворюваннях вже гіперактивна [7, 78], SARS-CoV-2 ще більше знижує продукцію функціонального АПФ-2. Отже, в таких пацієнтів наба-

гато легше розвивається важкий перебіг хвороби, який швидко трансформується в критичний стан. Як описано вище, сигнальний шлях РААС включає в себе як АПФ, який метаболізує Ang I в Ang II, так і АПФ-2, який перетворює Ang II на Ang-(1-7) [79]. За нормальної фізіології АПФ-2 розщеплює Ang II і меншою мірою Ang I на дрібніші пептиди, Ang-(1-7) і Ang-(1-9) відповідно [79]. Ang II має як судинозвужувальні, так і запальні властивості, які врівноважуються судинорозширювальними і протизапальними властивостями Ang-(1-7) [79, 80].

Система АПФ-2/Ang-(1-7) відіграє важливу протизапальну та антиоксидантну роль, захищаючи тканини легень від ГРДС. Показано, що співвідношення активності АПФ та АПФ-2, які мають високу експресію в легенях, впливає на ступінь оксигенації легень і тяжкість їх пошкодження при ГРДС [79, 81, 82]. Експериментальні моделі показали, що зв'язування білка Spike призводить до зниження експресії рецепторів АПФ-2 в легенях. Це дозволяє припустити, що пошкодження легень може бути опосередковане вищим вмістом Ang II у порівнянні з Ang-(1-7) [83]. Таким чином, рецептор АПФ-2, мабуть, виконує суперечливі ролі, пов'язані з особливостями патофізіології інфекції SARS-CoV-2: одну, де АПФ-2 полегшує захворювання як сайт зв'язування SARS-CoV-2, й іншу, де знижена експресія АПФ-2 може сприяти важкому травматичному ураженню легень після інфікування [80].

Також показано, що АПФ-2 захищає і від смертельної інфекції пташиного грипу А H5N1 [84]. На думку деяких авторів, експресія АПФ-2 в пацієнтів із ЦД, можливо, знижується внаслідок глікозування, чим може бути пояснена підвищена схильність до важких пошкоджень легень і маніфестації ГРДС у хворих на ЦД на фоні COVID-19 [79, 85]. Як не дивно, навіть надекспресія АПФ-2 буде контрпродуктивною в пацієнтів із COVID-19, оскільки, як встановлено на поточний момент, SARS-CoV-2 використовує АПФ-2 як рецептор для проникнення в пневмоцити господаря [86]. У цьому полягає суперечлива роль інгібіторів АПФ та БРА, які широко застосовуються при терапії ускладнень ЦД. Експресія АПФ-2 помітно підвищена в пацієнтів із ЦД і АГ, які отримують АПФ або БРА, як адаптивна відповідь для протидії підвищеним рівням Ang II і Ang I. Таким чином, використання АПФ-2-стимулюючих препаратів буде сприяти проникненню SARS-CoV-2 в пневмоцити і отже, може призвести до важких і смертельних захворювань [14].

Вірус зв'язується з клітинами через свій тримерний шипоподібний глікопротеїн, що робить цей білок ключовою потенційною мішенню для терапії та діагностики COVID-19 [86]. В експериментальних дослідженнях на мишах, яким вводили SARS-CoV Spike, відзначалося загострення легеневої недостатності, яка могла бути ослаблена завдяки блокуванню ренін-ангіотензинового шляху [83, 87]. Проте ретроспективний аналіз 112 клінічних випадків у пацієнтів із COVID-19 і ССЗ не виявив суттєвої різниці в добових дозах застосовуваних лікарських препаратів інгібіторів АПФ/БРА між ними і хворими, що померли [88].

Подібно до інгібіторів АПФ і БРА, ібупрофен [87] і тіазолідиніони [89] також можуть призводити до підвищення рівня АПФ-2, що викликає певні побоювання щодо безпеки

цих препаратів у пацієнтів із COVID-19. В той же час у дослідженнях на тваринах показано, що піоглітазон і ліраглутид також пов'язані з активацією АПФ-2 [14, 90]. Таким чином, надмірна експресія АПФ-2, хоча і сприяє проникненню SARS-CoV-2, не здатна захистити від пошкодження не тільки тканини легень, але й інші органи та системи, оскільки фермент деформується вірусом, що запускає патологічний каскад системних реакцій, зумовлених поломкою РААС, яка призводить до поліорганної дисфункції. Хоча ЦД був пов'язаний із гіршими наслідками в пацієнтів із COVID-19, сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2, очевидно, не підвищена в людей із ЦД. Згідно з декількома дослідженнями, поширеність ЦД серед інфікованих вірусом COVID-19 приблизно така сама, як і в загальній популяції [91, 92].

Як було встановлено раніше, АПФ-2 і дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) є рецепторами для проникнення коронавірусу. В публікаціях останніх місяців велася широка дискусія щодо можливості ДПП-4 бути рецептором для COVID-19 [93]. У серії досліджень висловлено припущення, що ДПП-4 є основним рецептором MERS-CoV, але не SARS-CoV-2, тобто ДПП-4 не є рецептором COVID-19 [1]. Фермент ДПП-4 – це трансмембранний глікопротеїн II типу, що експресується в багатьох тканинах, включаючи імунні клітини. ДПП-4 також відома як CD26, білок клітинної поверхні лімфоцитів, який відіграє важливу роль у функціонуванні Т-клітин [94]. J. Liu et al. у дослідженні імунних характеристик COVID-19 показали, що в пацієнтів із важким перебігом захворювання сироваткові рівні ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-2 і  $\gamma$ -інтерферону були вищими, а кількість нейтрофілів і Т-клітин (особливо CD8+ Т-клітин) – меншою, ніж у пацієнтів із легким перебігом захворювання, що свідчить про масштабний цитокіновий шторм в цілому і Т-клітинному аспекті зокрема [95]. Підвищена активність Т-клітин проявляється в підвищенні рівня Т-хелперів 17 і високій цитотоксичності CD8+ Т-клітин, що частково пояснює важке імунне ушкодження легень, пов'язане з інфекцією COVID-19.

ДПП-4/CD26 присутній і активний в легенях і конститутивно експресується їхніми фібробластами, де діє проліферативно [96]. ДПП-4/CD26 також є маркером міграції та функціональної активації фібробластів, включаючи синтез колагену і секрецію запальних цитокінів [96]. Запальні захворювання легень характеризуються високими рівнями експресії ДПП-4/CD26, які можуть посилювати запальну відповідь і тяжкість ушкодження легень [97, 98].

Хоча функції ДПП-4 ще не повністю вивчені, цей фермент відіграє основну роль у метаболізмі глюкози й інсуліну. ДПП-4 руйнує інкретини, такі як глюкагоноподібний пептид 1 (ГПП-1) і глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, що в кінцевому підсумку призводить до зниження секреції інсуліну та порушення метаболізму вісцеральної жирової тканини. ДПП-4 регулює постпрандіальну глікемію за допомогою деградації ГПП-1. Експресія ДПП-4 вища у вісцеральній жировій тканині і безпосередньо корелює із запаленням адипоцитів та резистентністю до інсуліну. ДПП-4 також відіграє важливу роль в імунній регуляції внаслідок активації Т-клітин, експресії CD86 і шляху транскрипційного ядерного фактора «каппа-бі» (NF- $\kappa$ B).

У своєму аналітичному безрезневному огляді 2020 р. G. Iacobellis дотримується точки зору, що ДПП-4 підсилює

запалення при ЦД-2 за допомогою каталітичного та некаталітичного механізмів, підтверджуючи також, що ферментативна активність ДПП-4 може впливати на функцію деяких цитокінів, хемокинів і факторів росту [99]. Оскільки інгібітори ДПП-4 зазвичай застосовуються при лікуванні ЦД у всьому світі, в низці досліджень прозвучало припущення про можливе використання ДПП-4 як рецептора для SARS-CoV-2 і, відповідно, гіпотетичну можливість потенціювання ресурсної захисної дії інгібіторів ДПП-4 проти COVID-19 [100]. D.J. Drucker у квітневій публікації 2020 р. постулює, що рівні ГПП-1 й активність ДПП-4 регулюються інфекцією та запаленням, і, в свою чергу, інгібітори ДПП-4 й агоністи рецепторів ГПП-1 також можуть модулювати запалення. Два рецепторних білка коронавірусу, АПФ-2 і ДПП-4, є встановленими перетворювачами метаболічних сигналів і шляхів, що регулюють запалення, фізіологію нирок, серцево-судинної системи і гомеостаз глюкози. Автор підсумовує, що наявні дані наразі не підтверджують клінічно значущих змін маркерів імунної функції після введення інгібіторів ДПП-4 пацієнтам із ЦД-2 або без нього, на підставі чого резюмує, що ДПП-4 не є рецептором SARS-CoV-2 і, відповідно, не може слугувати стартовим майданчиком для захворювання COVID-19; очевидно, ДПП-4 є основним рецептором MERS-CoV. Також дослідник робить висновок, що на сьогодні не вистачає достатніх доказів, щоб рекомендувати лікування інгібіторами ДПП-4 хворих на ЦД-2 і COVID-19 [101].

### МЕНЕДЖМЕНТ ЦД

Менеджмент ЦД і COVID-19 на сьогоднішній день розглядається як захоплююча плутанина [102]. За даними Американської асоціації діабету (American Diabetes Association, ADA), люди з ЦД мають вищий рівень ускладнень і смертності від COVID-19, оскільки ЦД асоційований із порушенням імунної відповіді, що робить таких пацієнтів сприйнятливішими до інфекцій. З іншого боку, вважається, що гіперглікемія в пацієнтів із ЦД може бути причиною дисфункції імунної відповіді, що призводить до нездатності контролювати поширення патогенних мікроорганізмів і робить хворих на ЦД сприйнятливішими до інфекцій. Це повністю узгоджується з твердженням R. Gupta про те, що менеджмент ЦД передбачає насамперед ефективний глікемічний контроль при маніфестації COVID-19 [103].

Внаслідок швидкого поширення COVID-19 наразі ведуться серйозні дискусії з низки важливих тем, пов'язаних із оптимальними способами лікування хворих на ЦД під час пандемії COVID-19, включаючи сприйнятливості до цієї нової інфекції, ступені важкості ускладнень, а також роль препаратів, що використовуються для контролю глікемії [7, 104–106]. ЦД асоціюється з поганим прогнозом при багатьох вірусних інфекціях, у тому числі коронавірусній. Запропоновані механізми для цієї очевидної асоціації між COVID-19 і ЦД включають численні порушення аж до повної поломки вродженої імунної системи. Крім того, інгібітори АПФ і БРА, які широко використовуються для лікування хворих на ЦД, є сполучною ланкою між COVID-19 і ЦД. Інгібітори АПФ і БРА посилюють регулювання АПФ-2, який, як вже згадувалося вище, експресується в легенях, серці, кишечнику, нирках і судинному ендотелії [107, 108].

Наявні епідеміологічні дані про COVID-19 не підтверджують гіпотези про те, що пацієнти з ЦД схильні до підвищеного ризику інфікування в порівнянні із загальною популяцією [14, 107], і, вочевидь, що ЦД, особливо коли він погано контролюється, наражає хворих на високу небезпеку зі смертельним результатом [12, 109, 110].

Необхідно ще раз підкреслити, що вкрай важливим елементом патогенезу захворювання є молекула, яка відіграє роль рецептора SARS-CoV-2 та ідентифікована як АПФ-2 [26, 90]. Нещодавно було висунуто припущення, що інгібітори натрій-глюкозних котранспортерів-2 (SGLT-2), агоністи рецепторів ГПП-1, піоглітазон і навіть інсулін можуть викликати надмірну експресію рецепторів АПФ [104, 111], що підвищує ризик розвитку в хворих на ЦД серйозніших наслідків у разі зараження. Ця проблема має велике значення, оскільки сьогодні стверджується, що оптимальний глікемічний контроль при ЦД необхідний, як ніколи раніше [111, 112]. Коли питання про можливу індукцію експресії АПФ-2 було поставлене стосовно використання інгібіторів АПФ або БРА, кілька наукових товариств, а також Європейське медичне агентство (European Medicines Agency, EMA) пояснили, що це поки лише гіпотеза, яка виходить із деяких досліджень *in vitro* і ще не підтверджена жодними клінічними даними людей, уражених COVID-19, а тому абсолютно невиправдано припиняти використання цих ліків, які дуже ефективні в порятунку життя людей [99, 113]. У низці останніх публікацій стверджується, що подібні рекомендації терміново необхідно адаптувати і для застосовуваної антигіперглікемічної терапії [114]. Між іншим, деякі антигіперглікемічні препарати можуть мати побічні дії при використанні [115].

Наразі багатьма дослідниками розглядаються можливості перегляду призначення цукрознижувальної терапії пацієнтам із ЦД і COVID-19. Інсулін, який є безпечним вибором у більшості випадків, залишається єдиною терапією для людей з ЦД-1 і може розглядатися як хороша альтернатива для людей з ЦД-2 і поганим глікемічним контролем. Хоча про прямий вплив на АПФ-2 і не повідомляється, показано, що лікування інсуліном послаблює ниркову експресію ADAM17 у діабетичних мишей лінії Akita [12, 109, 114]. За нормальної фізіології ADAM17 розщеплює АПФ-2, тим самим інактивує фермент. Чи повторюється це явище в пневмоцитах людини, невідомо.

Метформін та препарати сульфонілсечовини не взаємодіють ані з АПФ-2, ані з ADAM17, і можуть бути безпечно застосовані при легкому перебігу COVID-19. Навпаки, в недавніх публікаціях показано, що піоглітазон активує експресію АПФ-2 у чутливих до інсуліну тканинах щурів і знижує активність ADAM17 у скелетних м'язах людини [92, 107, 116].

Ефективність терапії як агоністами рецепторів ГПП-1, так і інгібіторами SGLT-2 для профілактики ССЗ і захворювань нирок у хворих на ЦД добре відома [117], що неймовірно важливо для збереження належної функціональної активності серцево-судинної та ниркової систем, особливо під час пандемії. Особи з ССЗ або нирковими захворюваннями мають найгірший прогноз під час COVID-19 [11], тому видається необхідним зберегти в хворих на ЦД цілісність і функціональність ниркової та серцево-судинної систем, які можуть бути пошкоджені інфекцією COVID-19.

Хоча конкретних даних про застосування інгібіторів SGLT-2 під час інфекції COVID-19 немає, бажано не використовувати їх у стадії гострого періоду захворювання через підвищений ризик дегідратації та діабетичного кетоацидозу [93, 118, 119].

Лікування агоністами рецепторів ГПП-1, ймовірно, слід тимчасово припинити в пацієнтів із гемодинамічною нестабільністю, нирковою та шлунково-кишковою дисфункціями. Така терапія може викликати шлунково-кишкові побічні ефекти, що супроводжуються гіповолемією і регургітацією [120].

Під час важкого перебігу COVID-19 при використанні препаратів сульфонілсечовини складно контролювати рівень глюкози в крові. Тому в таких пацієнтів препарати сульфонілсечовини слід замінювати на інсулін.

Тіазолідиніони, зокрема, піоглітазон є менш сприятливим варіантом для стаціонарного лікування тяжко хворих пацієнтів внаслідок затримки рідини та наростаючого системного набряку. Вони також протипоказані пацієнтам із гемодинамічною нестабільністю, печінковою або серцевою дисфункцією [121].

Немає чітких доказів ризиків, пов'язаних із продовженням прийому аспірину. Хоча пошкодження міокарда є добре відомим серйозним проявом COVID-19, гостра ішемія міокарда чітко не описана. Існують серйозні побоювання щодо випадків достатньо швидкого і системного утворення атеросклеротичних бляшок і збільшення кількості гострих ішемічних інсультів [122, 123]. Доки не з'являться додаткові дані, було б доцільно продовжувати призначення аспірину пацієнтам із легкою формою коронавірусної інфекції з показаннями для вторинної профілактики, якщо не виявлені конкретні індивідуальні проблеми, такі як шлунково-кишкові кровотечі.

В даний час немає прямих доказів за або проти продовження прийому статинів пацієнтами з ЦД і COVID-19. Є попередні повідомлення про підвищені рівні ферментів печінки і м'язових ферментів, асоційованих із COVID-19, хоча важкі захворювання печінки або рабдоміоліз не характерні для коронавірусної інфекції [124]. Тому зараз постулюється персоналізована терапія пацієнтів із ЦД і COVID-19 з урахуванням показань до призначення статинів, а також можливих лікарських взаємодій із противірусними препаратами.

Отже, в очікуванні конкретних клінічних даних, безумовно, необхідний баланс між потенційно небезпечними ефектами застосування в клініці деяких ліків, підтвердженими переважно експериментальними даними, і доведеним впливом препаратів на серцево-судинну і ниркову системи, а також їхнім потенціалом протизапальної дії [105].

Аналізуючи клінічний досвід терапії хворих на ЦД під час цієї пандемії, R. Pal і S.K. Bhadada підкреслили, що протималярійний препарат гідроксихлорохін використовувався як профілактика COVID-19 у багатьох країнах; натомість у випадку одночасного введення гідроксихлорохіну разом із іншими антидіабетичними препаратами дози супутньої терапії повинні бути переглянуті, особливо в пацієнтів із вищим гіпоглікемічним ризиком [104]. На даний момент гідроксихлорохін у дозі 400 мг/добу схвалений у ряді країн як додатковий антидіабетичний препарат третьої лінії після метформіну та препаратів сульфонілсечовини у хворих

на ЦД-2 [115]. Завдяки своїм імуномодулюючим властивостям гідроксихлорохін також має здатність зменшувати секрецію прозапальних цитокінів, особливо ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6, і тим самим знижувати резистентність до інсуліну. Цікаво, що гідроксихлорохін ефективний проти SARS-CoV-2 *in vitro* і знижує вірусне навантаження в пацієнтів із COVID-19. Механізми дії включають порушення зв'язування між клітинним АПФ-2 і шиповим вірусним білком SARS-CoV-2 шляхом підвищення внутрішньоклітинного/ендосомального рН, а також інгібування презентації антигену, подальше пригнічення активації Т-клітин і гіперсекреції прозапальних цитокінів, тим самим сприяючи запобіганню цитокінового шторму [117]. Хоча запалення пов'язане з порушенням рівня глюкози, основний механізм гіпоглікемічного ефекту гідроксихлорохіну все ж залишається до кінця нез'ясованим [125]. Описано, що хлорохін збільшує секреторну відповідь С-пептиду, потенційно покращуючи функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози [126]. Зниження внутрішньоклітинної деградації інсуліну та збільшення накопичення інсуліну також були визначені як можливі ефекти гідроксихлорохіну на експериментальних моделях [127]. З урахуванням попередніх повідомлень про вплив хлорохіну/гідроксихлорохіну на метаболізм глюкози рекомендовано дотримуватися обережності при призначенні препарату пацієнтам із ЦД і COVID-19.

Таким чином, на сьогоднішній день відсутні надійні дослідження, проведені в людей у період пандемії COVID-19 для вивчення застосування антидіабетичних препаратів. Відтак, відсутність переконливих доказових переваг, на думку багатьох дослідників, унеможливорює розгляд антигіперглікемічних препаратів у пріоритетній послідовності. Хороший глікемічний контроль повинен бути метою незалежно від того, які ліки використовують. Однак, враховуючи помірне зниження рівня глікованого гемоглобіну і відносно добру переносимість, гідроксихлорохін може бути ефективним додатковим лікарським засобом під час коронавірусного спалаху для пацієнтів із поганим глікемічним контролем. Наявність діабетичної ретинопатії та кардіоміопатії є протипоказаннями для призначення гідроксихлорохіну. Антигіперглікемічний ефект гідроксихлорохіну заслуговує на ретельне вивчення в подальших клінічних дослідженнях COVID-19 у хворих із ЦД.

Наявні дані свідчать, що в порівнянні з іншими препаратами, які знижують рівень глюкози, інсулін використовують у переважній кількості госпіталізованих пацієнтів. Кращою стратегією лікування гіперглікемії в таких пацієнтів є підшкірна інсулінотерапія інсуліном базальної або проміжної дії разом із болюсним інсуліном [128]. При визначенні дозування інсуліну слід враховувати тяжкість захворювання, режим харчування, супутні препарати та тенденцію глікемічних коливань [129].

На сьогоднішній день розроблені рекомендації щодо лікування інфекцій у пацієнтів із ЦД, і ті ж рекомендації поширюються на пацієнтів, у яких діагностовано COVID-19. В цілому пацієнти з ЦД, особливо ті, захворювання в яких не контролюється або контролюється погано, можуть бути більш сприйнятливими до інфекцій, ймовірно через те, що гіперглікемія може знижувати імунітет. Контроль рівня глю-

кози є ключовим чинником, оскільки хороший контроль глікемії може сприяти зниженню ризику та тяжкості інфекції. Як повідомляє ADA, в Китаї люди з ЦД мають вищі показники серйозних ускладнень і смертності, ніж особи з вірусом без ЦД. Однак є кілька способів знизити цей ризик. Згідно з думкою ADA, «якщо ЦД добре лікується, ризик серйозного ускладнення від COVID-19 на фоні ЦД приблизно такий же, як і в населення в цілому». ЦД, який не лікується належним чином, може збільшити ризик пов'язаних із ним ускладнень, одним із яких може бути серцева недостатність – ще один стан, визначений CDC і ВОЗ як такий, що створює вищий ризик серйозних ускладнень від COVID-19. ADA постулює, що вірусні інфекції, такі як новий коронавірус, посилюють запалення, яке також маніфестує, коли рівень глюкози в крові перевищує цільовий показник, що ще більше підвищує ризик виникнення ускладнень. За рекомендаціями ADA, пацієнтам із ЦД і COVID-19, які знаходяться у важкому стані, слід призначати інсулін, а пероральні цукрознижувальні препарати, зокрема метформін та інгібітори SGLT-2, необхідно відмінити. Це стандартна тактика в пацієнтів, які знаходяться в критичному стані. Метформін може підвищувати рівень молочної кислоти, а інгібітори SGLT-2 викликають гіповолемію, пригнічують метаболізм жирів і потенціюють ацидоз. Припиняється також введення аналогів ГПП-1, які можуть викликати регургітацію, і піоглітазону, терапія яким супроводжується гіперволемією.

Досі жодні ліки або вакцина проти SARS-CoV-2 не були офіційно схвалені для лікування COVID-19 [130]. Зараз тривають численні клінічні випробування для оцінки безпеки та ефективності можливих альтернативних препаратів, включаючи ремдесивір, тоцилізумаб, лопінавір/ритонавір, рибавірин, інтерферон, хлорохінін, арбідол та інші, які досить широко використовувалися в усіх країнах з початку пандемії [131]. Однак уніфікованого протокольного керівництва для лікування COVID-19 у хворих на ЦД все ще не створено. Хоча надійних доказів специфічної протівірусної ефективності або клінічних результатів у лікуванні COVID-19 досі немає для жодного препарату, деякі з них використовуються на підставі обмежених клінічних даних або проходять клінічні випробування. Проте питання безпеки препаратів повинні бути зіставлені з їхньою відносною користю. На поточний момент існують певні проблеми щодо застосування деяких із цих препаратів у пацієнтів із ЦД.

### ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ COVID-19 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД Імуномодулятори

Синдром вивільнення цитокінів (цитокіновий шторм) вважається центральним у патогенезі швидкого погіршення і стрімкого наростання поліорганної дисфункції в пацієнтів із COVID-19. Отже, імуномодулюючі агенти постулюються як досить ефективні.

Одним із актуальних для пацієнтів із ЦД фармакологічних варіантів є хлорохін/гідроксихлорохін. Дані препарати широко використовуються для лікування малярії та аутоімунних захворювань, хлорохін також вважається потенційним протівірусним препаратом широкого спектру дії. Хоча ефективність і безпека хлорохіну для лікування COVID-19 залишаються нез'ясованими, недавнє дослідження показало,

що препарат був дуже ефективним у боротьбі з інфекцією SARS-CoV-2 *in vitro*. На додаток до його імуномодуючого і протизапального ефектів, хлорохін підвищує ендосомний рН і перешкоджає глікуванню клітинних рецепторів SARS-CoV, тим самим блокуючи вірусну інфекцію [132]. Попередні результати, отримані при вивченні більш ніж 100 історій хвороб пацієнтів, включених у китайське клінічне дослідження, показали, що хлорохін скорочував терміни перебігу захворювання і знижував тяжкість клінічної симптоматики двосторонньої пневмонії без серйозних побічних ефектів [133]. У декількох дослідженнях повідомлялося, що гідроксихлорохін покращує глікемічний контроль у декомпенсованих, резистентних до базової антидіабетичної терапії пацієнтів із ЦД [125]. А. Cortegiani et al. у своїх дослідженнях зауважують, що дані, які постулюють протівірусну ефективність хлорохіну/гідроксихлорохіну, обмежені експериментальними дослідженнями *in vitro* [134, 135].

У більш ніж 20 поточних рандомізованих клінічних дослідженнях, виконаних у різних країнах світу, вивчають ефективність гідроксихлорохіну (дослідження «Солідарність» для гідроксихлорохіну і ремдесивіру, WHO, NCT04321616); тривають кілька клінічних досліджень у Китаї [133, 134] і Університеті Міннесоти (США) (дослідження PER COVID-19: гідроксихлорохін для постконтактної профілактики та дієвості превентивної терапії щодо COVID-19, NCT04308668). Існують певні проблеми безпеки для пацієнтів із ЦД, оскільки гіпоглікемія є відомим несприятливим ефектом терапії хлорохіном/гідроксихлорохіном. Встановлені наступні механізми антигіперглікемічної активності хлорохіну/гідроксихлорохіну: зниження внутрішньоклітинної деградації інсуліну, збільшення опосередкованого інсуліном транспорту глюкози та секреції інсуліну, а також підвищення чутливості до інсуліну [125].

На думку багатьох дослідників, слід дотримуватися особливої обережності при одночасному застосуванні цих препаратів та інших засобів, які знижують рівень глюкози, що може спричинити необхідність зменшення дози препаратів. Пролонгація інтервалу QT та клінічно значущі порушення серцевого ритму є вкрай важливими дозозалежними побічними ефектами хлорохіну/гідроксихлорохіну. Ризик вищий у людей з уже наявними серцевими порушеннями, особливо з супутньою ішемічною хворобою серця, оскільки на сьогоднішній день встановлено, що COVID-19 часто викликає пошкодження міокарда, збільшуючи ризик кардіологічних ускладнень [134].

Моноклональне антитіло тоцилизумаб або актерма – потужний імунодепресант, схвалений для терапії аутоімунних захворювань, включаючи тяжкий ревматоїдний артрит. Він спрямований на пригнічення гіперсекреції ІЛ-6, який є однією з ланок патофізіологічного циклу цитокинового шторму. У деяких центрах препарат використовується оффлейбл для лікування пацієнтів із COVID-19 і включений у низку поточних випробувань із дослідження ефективності його застосування у хворих із COVID-19.

## Кортикостероїди

Вплив кортикостероїдів на COVID-19 також вивчається [131]. Важкі пошкодження легеневої тканини з наступною

маніфестацією ГРДС частково зумовлені потужною імунною відповіддю. Хоча кортикостероїди пригнічують запалення легень, вони також одночасно пригнічують імунітет [136]. Враховуючи системний гіперглікемічний ефект і серйозний вплив цих препаратів на імунну відповідь [137], при лікуванні пацієнтів із ЦД слід дотримуватися особливої обережності. Хоча кортикостероїди використовують при лікуванні важкого ГРДС, дані про їх використання при ГРДС, викликаному вірусною пневмонією, на сьогоднішній день мінімальні, і тому вони не рекомендуються для рутинного застосування при COVID-19 [138]. Місце терапії кортикостероїдами хворих із COVID-19 і ЦД активно вивчається (NCT04273321). Оскільки при застосуванні цих препаратів у пацієнтів із ЦД виникає ймовірність підвищення гіперглікемії, може знадобитися ескалація інсулінової терапії [134].

Останнім часом з'явилися нові дані щодо застосування дексаметазону в хворих із важкою формою COVID-19, які перебувають на апараті штучної вентиляції легень. За словами голови WHO, дексаметазон став першим препаратом, що показав «зниження смертності серед пацієнтів з COVID-19, які потребують кисневої терапії або штучної вентиляції легень». Серед пацієнтів, які підключені до апаратів штучної вентиляції, лікування дексаметазоном показало зниження смертності на одну третину, серед пацієнтів, у яких була потреба тільки в кисневій терапії – на одну п'яту. При цьому переваги спостерігали лише в тих пацієнтів, які страждали на важку форму атипової пневмонії. Дія дексаметазону на пацієнтів з легшою формою захворювання, як було показано, виявилася не такою ефективною. Таким чином, продемонстроване зниження летальності на 1/3 при використанні дексаметазону відкриває певні оптимістичні перспективи в терапевтичній стратегії ведення пацієнтів із тяжкими формами коронавірусної інфекції [139].

## ПРОТІВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ

### Інгібітори вірусної реплікації

РНК-вірус повинен використовувати механізм господаря для трансляції РНК в пептид. Геноми коронавірусів являють собою послідовності нуклеотидів, які клітини людини ефективно розглядають як матричну РНК (мРНК). Щоб отримати віріони, вірус повинен створити копію свого РНК-геному, використовуючи вірусну РНК-залежну полімеразу, і синтезувати всі білки, необхідні для утворення віріона, включаючи капсидні та спайкові білки.

### Нуклеотидні аналоги

Загальна мета нуклеотидних аналогів полягає в тому, щоб зупинити реплікацію нової вірусної РНК, не даючи можливості інфікованим клітинам хворих на COVID-19 стати «виробничими майданчиками» для дублювання нових віріонів. Аналоги нуклеотидів здійснюють це шляхом включення своєї основи в реплікаційний ланцюг, від якого вірусна РНК-полімераза не може ефективно здійснювати дублювання.

Препарат ремдесивір, який спочатку досліджувався у хворих з лихоманкою Ебола, зараз перевіряють на ефективність для лікування COVID-19. Раніше було виявлено, що

ремдесивір неефективний при лихоманці Ебола, але в лабораторних дослідженнях він показував дієвість у пригніченні зростання коронавірусів важкого гострого респіраторного синдрому (SARS) і близькосхідного респіраторного синдрому (MERS). Згідно з повідомленням, опублікованим у журналі Nature, ремдесивір запобігає зараженню клітин людини SARS-CoV-2 *in vitro*.

Раніше Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) США схвалило використання ремдесивіру тільки для паліативного використання, тобто для пацієнтів з вкрай тяжким перебігом COVID-19. Зараз FDA дозволило екстремне використання ремдесивіру, який, хоч і не впливає на зниження летальності, однак значно скорочує терміни перебігу захворювання в пацієнтів із менш тяжкими формами хвороби [140]. Нині тривають дослідження з оцінки ефективності ремдесивіру в пацієнтів із COVID-19 і ЦД, а також у пацієнтів із мультиморбідністю.

Противірусний препарат фавіпіравір або авіган, розроблений Fujifilm Toyama Chemical в Японії, раніше демонстрував багатообіцяючі результати при лікуванні COVID-19 від легкого до помірного ступеня. Його використовували в Японії для лікування грипу, і він був схвалений як експериментальний засіб для лікування COVID-19. Препарат, ймовірно, скорочує тривалість дії вірусу, а також покращує стан легень у пацієнтів із COVID-19. Клінічну ефективність даного препарату продовжують досліджувати.

### Інгібітори протеази

Інгібітори протеази перешкоджають утворенню нових віріонів інфікованими клітинами, пов'язуючи та інактивуючи вірусні протеази для зупинки реплікації вірусу.

Скринінгове дослідження продемонструвало, що лікування лопінавіром-ритонавіром і рибавірином знижує смертність і прояви ГРДС у порівнянні з монотерапією рибавірином [141]. Ритонавір додають до лопінавіру як фармакокінетичний підсилювач [142]. Ритонавір є потужним інгібітором цитохрому CYP 3A4 – ферменту, який інактивує лопінавір. Ранній досвід лікування SARS-CoV-2 цими препаратами продемонстрував швидші терміни одужання в серії випадків з 10 госпіталізованих пацієнтів [142, 143]. Однак у більших рандомізованих дослідженнях за участю 99 пацієнтів з COVID-19, в яких застосовували дані препарати, і 100 контрольних пацієнтів, які не приймали цих засобів, не було виявлено різниці в часі настання клінічного поліпшення при використанні даних препаратів. Зараз клінічні дослідження ефективності препаратів у хворих із коронавірусною інфекцією тривають [143].

### Інгібування активності TMPRSS2

M. Hoffman et al. [56] нещодавно продемонстрували, що початковий піковий прийом спайк-білка TMPRSS2 необхідний для проникнення і поширення COVID-19 за допомогою взаємодії з рецептором АПФ-2. Показано, що інгібітор TMPRSS2 камостата мезилат, схвалений в Японії для лікування деяких захворювань, блокує активність TMPRSS2 [144], і тому є цікавим кандидатом у препарати для лікування COVID-19.

### Вакцина

Метою вакцини є розвиток довгострокового імунітету. В даний час проводяться випробування нових препаратів для застосування їх як вакцини *in vivo* та I фази випробувань для оцінки безпеки та імунної відповіді.

S-тример належить до вакцини, створеної для імітації спайкового білка, який зв'язується з АПФ-2 в альвеолярних клітинах для ініціації проникнення вірусу. Спайковий білок є привабливою мішенню, оскільки він ініціює імунну відповідь. Спайковий білок SARS-CoV-2 зв'язується з АПФ-2 приблизно в 10 разів сильніше, ніж спайковий білок SARS-CoV [86]. Постійні мутації також створюють потребу в нових терапевтичних засобах. Очікується, що кандидат на вакцину проти S-тримера незабаром буде випробуваний у доклінічних дослідженнях.

Вакцини нуклеїнових кислот: ДНК-вакцини працюють, включаючи плазмідні ДНК, які кодуєть антигени клітинного господаря. Це генерує клітинний та гуморальний антигенспецифічний імунітет, дозволяючи пацієнту запустити імунну відповідь на вірусне інфікування COVID-19 [145, 146].

INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals, Inc.) – це ДНК-вакцина, яка кодує спайковий білок SARS-CoV-2 і доставляється внутрішньошкірно [147]. Фаза I клінічного випробування INO-4800 почалася на початку квітня 2020 р. [147]. Дослідження CELLECTRA, спрямовані на визначення безпеки та переносимості ДНК-вакцини, не виявили серйозних небажаних явищ при її застосуванні [148]. Тварини, які отримали вакцину, активно продукували антитіла і Т-клітини проти вірусу [149].

мРНК-вакцини ініціюють продукцію антигенів, але, на відміну від ДНК-вакцин, не можуть інтегруватися в геном господаря, знижуючи ризик мутацій [150]. Потрапивши в цитозоль, мРНК-вакцини направляють вироблення антигену, а потім швидко розкладаються. Компанія Moderna Therapeutics оголосила, що запустила випробування мРНК-1273 – нової інкапсульованої в ліпідну наночастку вакцини на основі мРНК, яка кодує стабілізовану перед перфузією форму білка шипа [151]. Перфузійна форма ідентифікується як просторова конформація білка шипа, перш ніж він зв'яжеться з АПФ-2. Антитіла проти перфузійної форми можуть запобігти проникненню вірусу, а також зменшити поширення віріонів.

### Антибіотики

Азитроміцин – макролідний антибіотик, який використовують для інгібування синтезу бактеріального білка шляхом зв'язування із субодиноцею бактеріальної рибосоми. Він також використовується для лікування загострень хронічних обструктивних хвороб легень і реактивних захворювань дихальних шляхів. Це друге використання може відображати модулюючу дію азитроміцину на імунні клітини. Він зменшує вивільнення респіраторно-синцитіального вірусу за рахунок зменшення передачі сигналів інтерферону *in vivo* та інгібує вивільнення прозапальних цитокінів у гладеньких м'язах дихальних шляхів і епітеліальних клітинах [152]. У проспективному дослідженні, виконаному у Франції за участю 22 пацієнтів, зазначено, що комбінація 600 мг гідроксихлорохіну та азитроміцину (500 мг у перший

день і потім по 250 мг протягом наступних 4 днів) знижувала вірусне навантаження ефективніше, ніж один гідроксихлорохін [153]. Основною побічною дією азитроміцину є пролонгація QT-інтервалу, що призводить до порушень серцевого ритму [154]. В одному когортному дослідженні 5-денний курс азитроміцину призводив до майже триразового збільшення смертності внаслідок серцево-судинних ускладнень порівняно з клінічними дослідженнями інших видів антибіотиків [155], хоча в подальшому когортному дослідженні [156] та мета-аналізі проспективних рандомізованих контрольованих досліджень не виявили підвищеного ризику смерті [157].

## **Інгібітори АПФ, БРА II та ібупрофен**

Багато хто з авторів, як уже згадувалося вище, висловлюють побоювання, що інгібітори АПФ можуть підвищувати сприйнятливості до SARS-CoV-2 [42]. Натомість деякі вчені сподіваються, що пацієнтам із COVID-19 може допомогти універсальний гіпотензивний препарат лозартан. Він діє, блокуючи рецептор, який Ang II використовує для проникнення в клітини і підвищення артеріального тиску. А коронавірус SARS-CoV-2 зв'язується з рецептором АПФ-2, тому вважається, що оскільки лозартан може блокувати ці рецептори, він також може запобігти зараженню вірусом клітин.

З іншого боку, у статті в журналі The Lancet йдеться, що звичайні ліки від АГ, такі як інгібітори АПФ і БРА, в тому числі і лозартан, можуть стимулювати організм виробляти більше АПФ-2, тим самим збільшуючи здатність вірусу проникати в клітини. Це підтверджує нещодавнє дослідження 355 пацієнтів із COVID-19 в Італії, в якому показано, що 3/4 померлих страждали на АГ, і автори припускають, що це одна з причин підвищеної сприйнятливості. Інгібітори АПФ можуть збільшувати експресію АПФ-2 в тканинах людини [42], потенційно створюючи більше сайтів зв'язування для SARS-CoV-2. Проте було показано, що інгібітори АПФ знижують проникнення вірусу за рахунок конкурентного інгібування зв'язування білка спайка з АПФ-2 *in vitro* [158]. Місця взаємодії між АПФ-2 і COVID-19 були ідентифіковані на молекулярному рівні. Таким чином, на ці місця можна націлити антитіла або невеликі молекули.

Одним із перспективних напрямків у пригніченні коронавірусної інфекції на сьогоднішній день також вважається введення суперрозчинних форм АПФ-2. У дослідженнях на мишах продемонстровано, що COVID-19 пригнічує білок АПФ-2 (але не АПФ), пов'язуючи його спайковий білок, що сприяє важкому пошкодженню легень [83]. Це свідчить, що надлишок АПФ-2 може конкурентно зв'язуватися з COVID-19 не тільки для нейтралізації вірусу, але й для збереження клітинної активності АПФ-2, яка негативно регулює РААС, захищаючи легені від пошкодження. Таким чином, лікування розчинною формою АПФ-2 може виконувати подвійну роль: уповільнення проникнення вірусу в клітини і захист від пошкодження легень. Багато авторів намагаються інтерпретувати ці результати з метою побудови припущення, що пацієнти, які приймають інгібітори АПФ, можуть отримати вигоду від припинення прийому, тоді як ті, хто їх не приймає, можуть отримати вигоду з початку терапії цими препаратами.

Проте на сьогодні не існує прямих клінічних доказів будь-якого впливу інгібіторів АПФ на клінічну траєкторію ведення пацієнтів із COVID-19. Ретроспективне дослідження, проведене в Ухані, ідентифікувало АГ, ЦД та цереброваскулярні захворювання як погані прогностичні чинники, але не виділило відносного ризику, пов'язаного з прийомом інгібіторів АПФ [159]. Найгірший результат, отриманий у цьому дослідженні в пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, може відображати в цілому тенденцію до фатальних наслідків у хворих із множинними супутніми захворюваннями. Жоден пацієнт не повинен раптово припиняти прийом інгібіторів АПФ, окрім як за вказівкою лікаря. Артеріальний тиск швидко підвищується протягом перших 48 год після припинення їх прийому [160], що може спровокувати настання декомпенсації з виникненням гіпертонічних кризів і подальшим розвитком гострого набряку легень.

Багатьма дослідниками висувається гіпотеза, що застосування інгібіторів АПФ та БРА підвищує схильність до захворювання на COVID-19. Висловлюється гіпотеза блокади рецепторів АПФ-2 або запобігання зв'язуванню з ними нового коронавірусу за допомогою інших засобів як інноваційний підхід, який можна використовувати для створення нового препарату, що повинен знизити смертність серед уражених вірусом осіб. Іншими авторами висувається припущення, що найважливішими чинниками ризику COVID-19 є ССЗ, а не імунodefіцит. Пацієнти із ССЗ, ймовірно, мають вищий ризик розвитку інфекції COVID-19. Одна з можливих причин може бути наступною: пацієнти із супутніми захворюваннями, такими як АГ, ЦД-2, патологія серця і нирок можуть мати показання до застосування інгібіторів АПФ та БРА. Чи можливий зв'язок між цими спостереженнями? Чи підвищується експресія рецепторів АПФ-2 в клітинах-мішенях вірусу за рахунок використання інгібіторів АПФ та БРА і отже, чи вищий ризик важкого перебігу в людини? Якби це було так, то можна було б зменшити ризик летальних випадків COVID-19 у багатьох пацієнтів, тимчасово замінивши ці препарати. А отже, для прояснення цього взаємозв'язку потрібні негайні епідеміологічні та клінічні дослідження.

На сьогодні даних для жорсткої рекомендації припинення прийому згаданих препаратів критично недостатньо. У зв'язку з тим, що інгібітори АПФ та БРА є важливими компонентами лікування мільйонів пацієнтів із АГ та іншими ССЗ, Американський коледж кардіологів (American College of Cardiology), Американська асоціація серця (American Heart Association) і Американське товариство із серцевої недостатності (Heart Failure Society of America) 17.03.2020 р. оприлюднили спільну заяву. В документі підкреслюється, що на даний момент немає жодних серйозних доказів наявності будь-яких специфічних ефектів від прийому інгібіторів АПФ та БРА в пацієнтів із ССЗ, хворих на COVID-19. Не слід відмінити препарати цих груп, якщо вони були призначені пацієнтам до виникнення вірусної інфекції. У тому ж дослідженні підкреслювалося, що ібупрофен збільшує експресію рецептора АПФ-2, але підтвердженнь цього припущення отримано не було. Ні ВООЗ [161, 162], ні FDA не рекомендують відмінити ібупрофен для симптоматичного лікування COVID-19 [163].

## Реконвалесцентна плазма

Під реконвалесцентною плазмою розуміють об'єднану плазму або імуноглобуліни, отримані від пацієнтів, які були інфіковані і потім виликувались. У 10 пацієнтів, серопозитивних до SARS-CoV-2 і гіпоксичних, але не інтубованих, одна доза 200 мл реконвалесцентної плазми приводила до помітного зниження вірусного навантаження та поліпшення оксигенації [164]. Нині реконвалесцентна плазма широко застосовується для терапії пацієнтів з COVID-19.

## ВИСНОВКИ

Даних про оптимальне лікування пацієнтів із ЦД, інфікованих SARS-CoV-2, а також хворих на COVID-19, в яких розвивається глікемічна декомпенсація, досі немає. Жоден із представлених препаратів не виявився глобально домінуючим у терапевтичній стратегії для лікування всіх категорій пацієнтів із COVID-19. На даний момент значущий терапевтичний ефект при використанні всіх згаданих у статті препаратів отримано лише для дексаметазону, який застосовувався в пацієнтів із важкою формою COVID-19. Ретельний моніторинг рівня глюкози та аналіз взаємодії лікарських препаратів можуть профілактувати погіршення клінічної симптоматики і знизити ризики несприятливих наслідків. Хоча гіперглікемія зазвичай

є основною проблемою в цьому контексті, не слід ігнорувати можливість виникнення гіпоглікемічних епізодів у результаті взаємодії медикаментозного лікування вірусного захворювання й антидіабетичної терапії типових метаболічних порушень. Індивідуальні терапевтичні стратегії та оптимальні цілі контролю глюкози повинні бути сформульовані на підставі тяжкості захворювання, наявності супутніх захворювань і ускладнень, пов'язаних із ЦД, з урахуванням віку пацієнтів та інших обтяжливих чинників [165].

Спільна робота міждисциплінарної команди, що включає інфекціоністів, ендокринологів, пульмонологів, психологів, дієтологів і фахівців з реабілітації, може бути вкрай необхідною протягом тривалих періодів госпіталізації та відновлення пацієнтів, які перенесли важку коронавірусну інфекцію. Декомпенсований ЦД й інші супутні захворювання є важливими предикторами тяжкого перебігу і високої смертності серед пацієнтів із COVID-19 [166–168]. Необхідні подальші клінічні дослідження, щоб забезпечити краще розуміння патофізіологічних механізмів, які лежать в основі зв'язку COVID-19 і ЦД, для здійснення ефективного терапевтичного прориву як в лікувальних стратегіях, так і в медикаментозних тактиках, спрямованих на запобігання коронавірусної інфекції в пацієнтів із ЦД.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Song, Z., Xu, Y., Bao, L., et al. "From SARS to MERS. Thrusting coronaviruses into the spotlight." *Viruses* 11.1 (2019).
- World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) 2020. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen].
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019].
- Coronavirus update (live). Available from: [https://www.worldometers.info/coronavirus/].
- Center for Public Health of the MoH of Ukraine. Available from: [https://phc.org.ua].
- Wu, Z., McGoogan, J.M. "Characteristics of important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention." *JAMA* 323.13 (2020): 1239–42.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., et al. "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China." *N Engl J Med* 382 (2020): 1708–20.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al. "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China." *JAMA* (2020).
- Zhang, J.J., Dong, X., Cao, Y.Y., et al. "Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China." *Allergy* (2020).
- Hussain, A., Bhowmik, B., do Vale Moreira, N.C. "COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress." *Diabetes Res Clin Pract* 162 (2020): 108–42.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., et al. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *Lancet* 395.10229 (2020): 1054–62.
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., et al. "Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis." *Int J Infect Dis* 94 (2020): 91–5.
- Muniyappa, R., Gubbi, S. "COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 318.5 (2020): E736–E741.
- Fang, L., Karakiulakis, G., Roth, M. "Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?" *Lancet Respir Med* 8.4 (2020): e21.
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., et al. "Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China." *Clin Res Cardiol* 109.5 (2020): 531–8.
- Onder, G., Rezza, G., Brusaferro, S. "Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy." *JAMA* 323.18 (2020): 1775–6.
- Williams, R., Karuranga, S., Malanda, B., et al. "Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition." *Diabetes Res Clin Pract* 162 (2020): 108072.
- Pearson-Stuttard, J., Blundell, S., Harris, T., et al. "Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies." *Lancet Diabetes Endocrinol* 4.2 (2016): 148–58.
- McDonald, H.I., Nitsch, D., Millett, E.R., et al. "New estimates of the burden of acute community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: a retrospective cohort study using linked electronic health records." *Diabetes Care* 37.5 (2014): 606–14.
- Li, S., Wang, J., Zhang, B., et al. "Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study." *Diabetes Metab J* 43.3 (2019): 319–41.
- Knapp, S. "Diabetes and infection: is there a link? – A mini-review." *Gerontology* 59.2 (2013): 99–104.
- Schoen, K., Horvat, N., Guerreiro, N.F.C., et al. "Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity." *BMC Infect Dis* 19.1 (2019): 964.
- Yang, J.K., Feng, Y., Yuan, M.Y., et al. "Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS." *Diabet Med* 23.6 (2006): 623–8.
- Banik, G.R., Alqahtani, A.S., Booy, R., Rashid, H. "Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia." *Virology* 511.1 (2016): 81–4.
- Lippi, G., Plebani, M. "Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection." *Clin Chem Lab Med* (2020).
- Pal, R., Bhansali, A. "COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum." *Diabetes Res Clin Pract* 162 (2020): 108132.
- Jafar, N., Edriss, H., Nugent, K. "The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system." *Am J Med Sci* 351.2 (2016): 201–11.
- Geerlings, S.E., Hoepelman, A.I. "Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM)." *FEMS Immunol Med Microbiol* 26.3–4 (1999): 259–65.
- Petrie, J.R., Guzik, T.J., Touyz, R.M. "Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms." *Can J Cardiol* 34.5 (2018): 575–84.
- Ilyas, R., Wallis, R., Soilleux, E.J., et al. "High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus." *Immunobiology* 216.1–2 (2011): 126–31.
- Popov, D., Simionescu, M. "Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters." *Eur Respir J* 10.8 (1997): 1850–8.
- Lange, P., Groth, S., Kastrop, J., et al. "Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study." *Eur Respir J* 2.1 (1989): 14–9.
- Dunn, E.J., Grant, P.J. "Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome." *Curr Mol Med* 5.3 (2005): 323–32.
- Ellison, R.T. III. "What's the duration of immunity to SARS-CoV-2?" *N Engl J Med* (2020).
- Li, J., Fan, J.G. "Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 Coronavirus disease." *J Clin Translat Hepatology* 8.1 (2020): 13–17.
- Letko, M., Marzi, A., Munster, V. "Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses." *Nat Microbiol* 5.4 (2020): 562–9.
- Li, W., Moore, M.J., Vasileva, N., et al. "Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus." *Nature* 426.6965 (2003): 450–4.
- Sommerstein, R. "Preventing a Covid-19 pandemic." *BMJ* 368 (2020).
- Ferrario, C.M., Jessup, J., Chappell, M.C., et al. "Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2." *Circulation* 111 (2005): 2605–10.
- Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., et al. "Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system." *Circulation Research* 126 (2020): 1456–74.
- Yang, J.K., Lin, S.S., Ji, X.J., Guo, L.M. "Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes." *Acta Diabetol* 47.3 (2010): 193–9.
- Tucker, M.E. "ESC Says Continue Hypertension Meds Despite COVID-19 Concern." *Medscape* (2020).
- Christopher, H., Manaf, Z., Stock, E., et al. "Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia." *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 31.4 (2018): 419–23.
- Mortensen, E.M., Pugh, M.J., Copeland, L.A., et al. "Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalized with pneumonia." *Eur Respir J* 31.3 (2008): 611–7.
- Chamberlain, J.J., Rhinehart, A.S., Shaefer, C.F. Jr, Neuman, A. "Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes." *Ann Intern Med* 164.8 (2016): 542–52.
- Gullestad, L., Aukrust, P., Ueland, T., et al. "Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure." *J Am Coll Cardiol* 34.7 (1999): 2061–7.
- Zheng, Y.Y., Ma, Y.T., Zhang, J.Y., Xie, X. "COVID-19 and the cardiovascular system." *Nat Rev Cardiol* 17.5 (2020): 259–60.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M.L., et al. "Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis." *J Pathol* 203 (2004): 631–7.
- Crackower, M.A., Sarao, R., Oudit, G.Y., et al. "Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function." *Nature* 417 (2002): 822–8.

50. Feng, Y., Yue, X., Xia, H., et al. "Angiotensin-converting enzyme 2 overexpression in the subfornical organ prevents the angiotensin II-mediated pressor and drinking responses and is associated with angiotensin II type 1 receptor downregulation." *Circ Res* 102 (2008): 729–36.
51. Lambert, D.W., Yarski, M., Warner, F.J., et al. "Tumor necrosis factor- $\alpha$  convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)." *J Biol Chem* 280 (2005): 30113–9.
52. Heurich, A., Hofmann-Winkler, H., Gierer, S., et al. "TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein." *J Virol* 88 (2014): 1293–1307.
53. Matsuyama, S., Nagata, N., Shirato, K., et al. "Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2." *J Virol* 84 (2010): 12658–64.
54. Shulla, A., Heald-Sargent, T., Subramanya, G., et al. "A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry." *J Virol* 85 (2011): 873–82.
55. Glowacka, I., Bertram, S., Herzog, P., et al. "Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63." *J Virol* 84 (2010): 1198–1205.
56. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. "SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor." *Cell* 181.2 (2020): 271–80.
57. Matsuyama, S., Nao, N., Shirato, K., et al. "Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells." *Proc Natl Acad Sci USA* (2020).
58. Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., et al. "A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9." *Circ Res* 87 (2000): E1–E9.
59. Turner, A.J., Tipnis, S.R., Gyll, J.L., et al. "ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallo-carboxypeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors." *Can J Physiol Pharmacol* 80 (2002): 346–53.
60. Wickers, C., Hales, P., Kaushik, V., et al. "Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase." *J Biol Chem* 277 (2002): 14838–43.
61. Benter, I.F., Yousif, M.H., Dhaunsi, G.S., et al. "Angiotensin-(1-7) prevents activation of NADPH oxidase and renal vascular dysfunction in diabetic hypertensive rats." *Am J Nephrol* 28 (2008): 25–33.
62. El-Hashim, A.Z., Renno, W.M., Raghupathy, R., et al. "Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF- $\kappa$ B-dependent pathways." *Br J Pharmacol* 166 (2012): 1964–76.
63. Santos, R.A. "Angiotensin-(1-7)." *Hypertension* 63.6 (2014): 1138–47.
64. Santos, R.A., Simoes e Silva, A.C., Maric, C., et al. "Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas." *Proc Natl Acad Sci USA* 100.14 (2003): 8258–63.
65. Chamsi-Pasha, M.A., Shao, Z., Tang, W.H. "Angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for heart failure." *Curr Heart Fail Rep* 11.1 (2014): 58–63.
66. Rice, G.L., Jones, A.L., Grant, P.J., et al. "Circulating activities of angiotensin-converting enzyme, its homolog, angiotensin-converting enzyme 2, and neprilysin in a family study." *Hypertension* 48.5 (2006): 914–20.
67. Anguiano, L., Riera, M., Pascual, J., et al. "Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease." *Nephrol Dial Transplant* 30.7 (2015): 1176–85.
68. Wang, G., Lai, F.M., Kwan, B.C., et al. "Expression of ACE and ACE2 in patients with hypertensive nephrosclerosis." *Kidney Blood Press Res* 34.3 (2011): 141–9.
69. Gilbert, A., Liu, J., Cheng, G., et al. "A review of urinary angiotensin converting enzyme 2 in diabetes and diabetic nephropathy." *Biochem Med* 29.1 (2019): 010501.
70. Benigni, A., Cassis, P., Remuzzi, G. "Angiotensin II revisited: New roles in inflammation, immunology and aging." *EMBO Mol Med* 2.7 (2010): 247–57.
71. Swirski, F.K., Nahrendorf, M., Etzrodt, M., et al. "Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites." *Science* 325.5940 (2009): 612–6.
72. Thomas, M.C., Pickering, R.J., Tzorotzes, D., et al. "Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse." *Circ Res* 107.7 (2010): 888–97.
73. Alghamdi, M.S., Weir, N.M., Anstadt, M.P., et al. "Enhanced angiotensin II-induced cardiac and aortic remodeling in ACE2 knockout mice." *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 18.2 (2013): 138–51.
74. Rodrigues, P.T.R., Rocha, N.P., Miranda, A.S., et al. "The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis: Evidence from basic and clinical research." *Curr Drug Targets* 18.11 (2017): 1301–13.
75. Hashimoto, T., Perlot, T., Rehman, A., et al. "ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation." *Nature* 487.7408 (2012): 477–81.
76. Xiao, L., Sakagami, H., Miwa, N. "ACE2: The key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: demon or angel?" *Viruses* 12 (2020): 491.
77. Hsueh, W.A., Wyne, K. "Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension." *J Clin Hypertens* 13.4 (2011): 224–37.
78. Munger, M.A. "Use of angiotensin receptor blockers in cardiovascular protection: Current evidence and future directions." *PT* 36.1 (2011): 22–40.
79. Tikellis, C., Thomas, M.C. "Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease." *Int J Pept* 2012 (2012): 1–8.
80. AlGhatrif, M., Cingolani, O., Lakatta, E.G. "The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: Insights from cardiovascular aging science." *JAMA Cardiol* (2020).
81. Kiely, D.G., Cargill, R.I., Wheeldon, N.M., et al. "Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale." *Cardiovasc Res* 33 (1997): 201–8.
82. Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., et al. "Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure." *Nature* 436 (2005): 112–6.
83. Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., et al. "A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury." *Nat Med* 11.8 (2005): 875–9.
84. Zou, Z., Yan, Y., Xu, Y., et al. "Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections." *Nat Commun* 5 (2014): 3594.
85. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., et al. "Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019. Pneumonia in Wuhan, China." *JAMA Intern Med* (2020).
86. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., et al. "Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation." *Science* 367.6483 (2020): 1260–3.
87. Pal, R., Bhadada, S.K. "COVID-19 and diabetes mellitus: An unholly interaction of two pandemics." *Diabetes Metab Syndr* 14.4 (2020): 513–7.
88. Peng, Y.D., Meng, K., Guan, H.O., et al. "Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV." *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 48.0 (2020): E004.
89. Zhang, W., Li, C., Liu, B., et al. "Pioglitazone upregulates hepatic angiotensin converting enzyme 2 expression in rats with steatohepatitis." *Ann Hepatol* 12.6 (2013): 892–900.
90. Romani-Pérez, M., Outeiriño-Iglesias, V., Moya, C.M., et al. "Activation of the F1P1-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats." *Endocrinology* 156.10 (2015): 3559–69.
91. Li, B., Yang, J., Zhao, F., et al. "Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China." *Clin Res Cardiol* (2020).
92. 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): 1–3.
93. Mirabelli, M., Chieffari, E., Puccio, L., et al. "Potential benefits and harms of novel antidiabetic drugs during COVID-19 crisis." *Int J Environ Res Public Health* 17.10 (2020): 3664.
94. Pinheiro, M., Pinheiro, J., Pinheiro, F., et al. "COVID-19 pandemic: is it time to learn about DPP-4/CD26?" *CellR4* 8 (2020): e2835.
95. Liu, J., Li, S., Liu, J., et al. "Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients." *EBioMedicine* (2020): 102763.
96. Anderluh, M., Kocić, G., Tomović, K., et al. "DPP-4 inhibition: A novel therapeutic approach to the treatment of pulmonary hypertension?" *Pharmacol Ther* 201 (2019): 1–7.
97. Nieto-Fonariño, J.J., González-Barcala, F.J., San José, E., et al. "CD26 and asthma: a comprehensive review." *Clin Rev Allergy Immunol* 56.2 (2019): 139–60.
98. Shiobara, T., Chibana, K., Watanabe, T., et al. "Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells." *Respir Res* 17 (2016): 28.
99. Iacobellis, G. "COVID-19 and diabetes: Can DPP-4 inhibition play a role?" *Diabetes Res Clin Pract* 162 (2020): 108125.
100. Wang, L., Gao, P., Zhang, M., et al. "Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013." *JAMA* 317.24 (2017): 2515–23.
101. Drucker, D.J. "Insufficient evidence" to recommend DPP-4 inhibitor treatment in type 2 diabetes with COVID-19." *Endocr Rev* (2020).
102. Ceriello, A. "Management of diabetes today: An exciting confusion." *Diabetes Res Clin Pract* 162 (2020): 108129.
103. Gupta, R., Ghosh, A., Singh, A.K., Misra, A. "Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic." *Diabetes Metab Syndr* 14.3 (2020): 211–2.
104. Pal, R., Bhadada, S.K. "Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic?" *Diabetes Res Clin Pract* (2020): 108146.
105. Chen, Y., Yang, D., Cheng, B., et al. "Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication." *Diabetes Care* (2020): dc200660.
106. Bornstein, S.R., Rubino, F., Khunti, K., et al. "Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19." *Lancet Diabetes Endocrinol* 8.6 (2020): 546–50.
107. 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): 1–3.
108. Gupta, R., Hussain, A., Misra, A. "Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions." *Eur J Clin Nutr* (2020).
109. Salem, E.S.B., Grobe, N., Elased, K.M. "Insulin treatment attenuates renal ADAM17 and ACE2 shedding in diabetic Akita mice." *Am J Physiol-Ren Physiol* 306 (2014): f629–39.
110. Tripathy, D., Daniele, G., Fiorentino, T.V., et al. "Pioglitazone improves glucose metabolism and modulates skeletal muscle TIMP-3-TACE dyad in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, mechanistic study." *Diabetologia* 56.10 (2013): 2153–63.
111. Kawanami, D., Matoba, K., Takeda, Y., et al. "SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy." *Int J Mol Sci* 18.5 (2017): 1083.
112. Klonoff, D.C., Umpierrez, G.E. "COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity." *Metabolism* (2020): 154224.
113. European Medicines Agency. "EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic." Press-release. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic].
114. Ceriello, A., Stoian, A.P., Rizzo, M. "COVID-19 and diabetes management: What should be considered?" *Diabetes Res Clin Pract* (2020): 108151.
115. Stoian, A.P., Banerjee, Y., Rizvi, A.A., Rizzo, M. "Diabetes and the COVID-19 pandemic: how insights from recent experience might guide future management." *Metab Syndr Relat Disord* 18.4 (2020): 173–5.
116. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., et al. "Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy." *JAMA* 323.16 (2020): 1574–81.
117. Praticchizzo, F., La Sala, L., Rydén, L., et al. "Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases." *Eur J Prev Cardiol* 26 Suppl 2 (2019): 73–80.
118. Wilding, J., Fernando, K., Milne, N., et al. "SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes management: key evidence and implications for clinical practice." *Diabetes Ther* 9.5 (2018): 1757–73.
119. Meyer, E.J., Gabb, G., Jesudason, D. "SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a South Australian clinical case series and Australian spontaneous adverse event notifications." *Diabetes Care* 41.4 (2018): e47–9.
120. Deane, A.M., Horowitz, M. "Comment. Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes?" *Diabetes Care* 37.2 (2014): e40–1.
121. Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., et al. "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetes Care* 35.6 (2012): 1364–79.
122. Driggin, E., Madhavan, M.V., Bikdeli, B., et al. "Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic." *J Am Coll Cardiol* 75.18 (2020): 2352–71.
123. Li, Y., Wang, M., Zhou, Y., et al. "Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study." *SSRN* (2020).
124. Bangash, M.N., Patel, J., Parekh, D. "COVID-19 and the liver: little cause for concern." *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5.6 (2020): 529–30.
125. Rekedal, L.R., Massarotti, E., Garg, R., et al. "Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases." *Arthritis Rheum* 62.12 (2010): 3569–73.
126. Gerstein, H.C., Thorpe, K.E., Taylor, D.W., Haynes, R.B. "The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas – a randomized trial." *Diabetes Res Clin Pract* 55.3 (2002): 209–19.
127. Emami, J., Pasutto, F.M., Mercer, J.R., Jamali, F. "Inhibition of insulin metabolism by hydroxychloroquine and its enantiomers in cytosolic fraction of liver homogenates from healthy and diabetic rats." *Life Sci* 64.5 (1999): 325–35.
128. Mendez, C.E., Umpierrez, G.E. "Pharmacotherapy for hyperglycemia in noncritically ill hospitalized patients." *Diabetes Spectr* 27.3 (2014): 180–8.
129. Moghissi, E.S., Korytkowski, M.T., DiNardo, M., et al. "American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control." *Diabetes Care* 32.6 (2009): 1119–31.
130. Li, H., Zhou, Y., Zhang, M., et al. "Updated approaches against SARS-CoV-2." *Antimicrob Agents Chemother* (2020): 00483–20.
131. World Health Organization. Overview of the types/classes of candidate therapeutics 2020. Available from: [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table\_of\_therapeutics\_Appendix\_17022020.pdf?ua=1].
132. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., et al. "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro." *Cell Res* 3.30 (2020): 269–71.
133. Gao, J., Tian, Z., Yang, X. "Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies." *Biosci Trends* 14.1 (2020): 72–3.
134. Katulanda, P., Dissanayake, H.A., Ranathunga, I., et al. "Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature." *Diabetologia* (2020): 1–13.
135. Cortegiani, A., Ingoglia, G., Ippolito, M., et al. "A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19." *J Crit Care* 57 (2020): 279–83.

136. Russell, C.D., Millar, J.E., Baillie, J.K. "Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury." *Lancet* 395. 10223 (2020): 473–5.
137. Clore, J.N., Thurby-Hay, L. "Glucocorticoid-induced hyperglycemia." *Endocr Pract* 15.5 (2009): 469–74.
138. Anesi, G.L., Manaker, S., Finlay, G. "Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care issues." *UptoDate*. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-issues?].
139. World Health Organization. WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients (2020). Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients].
140. Food and Drug Administration. Remdesivir: EUA letter of authorisation (2020). Available from: [https://www.fda.gov/media/137564/download].
141. Chu, C.M., Cheng, V.C.C., Hung, I.F.N., et al. "Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings." *Thorax* 59.3 (2004): 252–6.
142. Hull, M.W., Montaner, J.S.G. "Ritonavir-bosque protease inhibitors in HIV therapy." *Ann Med* 43.5 (2011): 375–88.
143. Liu, F., Xu, A., Zhang, Y., et al. "Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression." *Int J Infect Dis* (2020).
144. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., et al. "A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19." *N Engl J Med* 382 (2020): 1787–99.
145. Zhou, Y., Vedantham, P., Lu, K., et al. "Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry." *Antiviral Res* 116 (2015): 76–84.
146. Liu, M.A. "DNA Vaccines." *J Intern Med* 253.4 (2003): 402–10.
147. Inovio Pharmaceuticals, Inc. Inovio Accelerates Timeline for COVID-19 DNA Vaccine INO-4800 (2020).
148. Schommer, N.N., Nguyen, J., Jung, B.S., et al. "Active immunoprophylaxis and vaccine augmentations mediated by a novel plasmid DNA formulation." *Hum Gene Ther* 30.4 (2019): 523–33.
149. Diehl, M.C., Lee, J.C., Daniels, S.E., et al. "Tolerability of intramuscular and intradermal delivery by CELLECTRA® adaptive constant current electroporation device in healthy volunteers." *Hum Vaccin Immunother* 9.10 (2013): 2246–52.
150. Callaway, E. "Coronavirus vaccines: five key questions as trials begin." *Nature* 579.7800 (2020): 481.
151. Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., Weissman, D. "mRNA vaccines – a new era in vaccinology." *Nat Rev Drug Discov* 17.4 (2018): 261–79.
152. Hodgson, J. "The pandemic pipeline." *Nat Biotechnol* 38.5 (2020): 523–32.
153. Parham, M.J., Haber, V.E., Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al. "Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications." *Pharmacol Ther* 143.2 (2014): 225–45.
154. Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., et al. "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial." *Int J Antimicrob Agents* (2020): 105949.
155. Goldstein, E.J.C., Owens, R.C., Jr, Nolin, T.D. "Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest." *Clin Infect Dis* 43.12 (2006): 1603–11.
156. Ray, W.A., Murray, K.T., Hall, K., et al. "Azithromycin and the risk of cardiovascular death." *N Engl J Med* 366.20 (2012): 1881–90.
157. Svanström, H., Pasternak, B., Hviid, A. "Use of azithromycin and death from cardiovascular causes." *N Engl J Med* 368.18 (2013): 1704–12.
158. Gurwitz, D. "Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics." *Drug Dev Res* (2020).
159. Baker, W.L., Couch, K.A. "Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease: a meta-analysis." *Am J Health Syst Pharm* 64.8 (2007): 830–6.
160. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., et al. "Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study." *Lancet Respir Med* 8.5 (2020): 475–81.
161. Vaur, L., Bobrie, G., Dutrey-Dupagne, C., et al. "Short-term effects of withdrawing angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on home self-measured blood pressure in hypertensive patients." *Am J Hypertens* 11.2 (1998): 165–73.
162. World Health Organization (on Twitter). "Q: Could #ibuprofen worsen disease for people with #COVID19? A: Based on currently available information, WHO does not recommend against the use of ibuprofen." Available from: [https://t.co/n39DFz2amf].
163. Food and Drug Administration. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19 (2020).
164. Duan, K., Liu, B., Li, C., et al. "Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients." *Proc Natl Acad Sci U S A* 117.17 (2020): 9490–6.
165. Barrera, F.J., Shekhar, S., Wurth, R., et al. "Prevalence of Diabetes and Hypertension and their Associated Risks for Poor Outcomes in Covid-19 Patients." *Journal of the Endocrine Society* (2020): bvaa102. DOI: 10.1210/endo/bvaa102.
166. Rubino, F., Amiel, S.A., Zimmet, P., et al. "New-onset diabetes in Covid-19." *NEJM* (2020). DOI: 10.1056/NEJMc2018688
167. Apicella, M., Campopiano, M.C., Mantuano, M. "COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes." *The Lancet Diabetes & Endocrinology* (2020). DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
168. Cariou, B., Hadjadj, S. "Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study." *Diabetologia* 63 (2020): 1500–15.

## ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І COVID-19: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ ТА ТЕРАПІЇ

### Огляд літератури

**В.І. Цымбалюк**, д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. В.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ  
**М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ  
**Ю.Г. Антпикін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, академік-секретар відділення клінічної медицини НАМН України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
**В.В. Попова**, д. мед. н., завідувачка відділом профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

На теперішній час через швидке поширення COVID-19 з маніфестацією важкого гострого респіраторного синдрому розгорнуті широкі дискусії з низки актуальних тем, пов'язаних із найбільш оптимальними способами лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) під час коронавірусної пандемії, включаючи проблеми сприйнятливості до цієї нової інфекції, наявності коморбідної патології, важкості перебігу захворювання, ризиків розвитку ускладнень і летальності, а також ролі лікарських препаратів, що використовуються для контролю глікемії. Пандемія коронавірусу – важкого гострого респіраторного синдрому SARS-CoV2 (COVID-19) диктує необхідність невідкладного вивчення та глибинного фундаментального розуміння загальної патофізіології нового захворювання, потенційно визначає вибір терапевтичної стратегії в хворих із ЦД, уражених коронавірусною інфекцією. Наявні на даний момент епідеміологічні дані про COVID-19 не підтверджують гіпотези, що пацієнти з ЦД сильніше підвищеного ризику інфікування в порівнянні із загальною популяцією. На сьогоднішній день встановлено, що декомпенсований ЦД є незалежним чинником, який обтяжує коронавірусну інфекцію і достовірно підвищує ризики фатального результату захворювання. Таким чином, існує наукова і клінічна необхідність отримання нових даних про методи лікування, що застосовуються дотепер у пацієнтів із ЦД, інфікованих COVID-19, для з'ясування їхньої ефективності та вибору оптимального виду терапевтичної стратегії, забезпечення менш тяжкого перебігу і кращого прогнозу захворювання.

Наші знання про нову коронавірусну інфекцію поглиблюються з кожним днем, і уроки протистояння цій новій пандемії в різних країнах світу вкрай важливі і дуже цінні для визначення найкращого підходу до боротьби з цією хворобою. В огляді представлено резюме загальних характеристик COVID-19, а також на основі літературних джерел подана аналітична характеристика зв'язку між цим новим інфекційним захворюванням і ЦД для того, щоб сприяти кращому розумінню патогенетичних і клінічних аспектів даного патологічного поєднання, а також вибору найефективніших терапевтичних стратегій лікування пацієнтів із COVID-19 і ЦД.

**Ключові слова:** COVID-19, цукровий діабет, терапія.

## САХАРНИЙ ДІАБЕТ І COVID-19: АКТУАЛЬНІ ВОПРОСИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ І ТЕРАПІЇ

### Обзор литературы

**В.И. Цымбалюк**, д. мед. н., профессор, президент НАМН Украины, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, директор ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. В.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев  
**Н.Д. Тронько**, д. мед. н., профессор, вице-президент НАМН Украины, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев  
**Ю.Г. Антпикін**, д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, академик-секретарь отделения клинической медицины НАМН Украины, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев  
**В.В. Попова**, д. мед. н., заведующая отделом профилактической диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев

В настоящее время из-за быстрого распространения COVID-19 с манифестацией тяжелого острого респираторного синдрома развернуты широкие дискуссии по ряду актуальных тем, связанных с наиболее оптимальными способами лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) при коронавирусной пандемии, включая проблемы восприимчивости к этой новой инфекции, наличия коморбидной патологии, тяжести течения заболевания, риска развития осложнений и летальности, а также роли лекарственных препаратов, используемых для контроля гликемии. Пандемия коронавируса – тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV2 (COVID-19) диктует необходимость неотложного изучения и глубокого фундаментального понимания общей патофизиологии нового заболевания, что потенциально определяет выбор терапевтической стратегии у больных с СД, пораженных коронавирусной инфекцией. Имеющиеся на данный момент эпидемиологические данные о COVID-19 не подтверждают гипотезы, что пациенты с СД подвержены повышенному риску инфицирования по сравнению с общей популяцией. На сегодняшний день установлено, что декомпенсированный СД является независимым фактором, отягчающим коронавирусную инфекцию и достоверно повышающим риски фатального исхода заболевания. Таким образом, существует научная и клиническая необходимость получения новых данных о методах лечения, применяемых до сих пор у пациентов с СД, инфицированных COVID-19, для выяснения их эффективности и выбора оптимального вида терапевтической стратегии, обеспечения менее тяжелого течения и лучшего прогноза заболевания.

Наше знание о новой коронавирусной инфекции углубляется с каждым днем, и уроки протистояния этой новой пандемии в разных странах мира крайне важны и очень ценны для определения лучшего подхода к борьбе с этой болезнью. В обзоре представлено резюме общих характеристик COVID-19, а также на основе литературных источников дана аналитическая характеристика связи между этим новым инфекционным заболеванием и СД для того, чтобы способствовать лучшему пониманию патогенетических и клинических аспектов данного патологического дуэта, а также выбору эффективных терапевтических стратегий лечения пациентов с COVID-19 и СД.

**Ключевые слова:** COVID-19, сахарный диабет, терапия.

## DIABETES MELLITUS AND COVID-19: CURRENT ISSUES OF PATHOGENESIS, CLINIC AND THERAPY

### Literature review

**V.I. Tsybaliuk**, MD, professor, president of the NAMS of Ukraine, academician of the NAMS of Ukraine, corresponding member of the NAS of Ukraine, director of the SI "V.P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine", Kyiv  
**M.D. Tronko**, MD, professor, vice-president of the NAMS of Ukraine, academician of the NAMS of Ukraine, corresponding member of the NAS of Ukraine, director of the SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv  
**Y.G. Antypkin**, MD, professor, academician of the NAMS of Ukraine, academician-secretary of the Clinical Medicine Department of the NAMS of Ukraine, director of the SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv  
**V.V. Popova**, MD, head of the Department of Preventive Diabetology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv

Currently, due to the rapid spread of COVID-19 with the manifestation of severe acute respiratory syndrome, extensive discussions are underway on a number of topical issues related to the best optimal ways to treat patients with diabetes mellitus (DM) during coronavirus pandemic, including problems of susceptibility to this new infection, presence of comorbid pathology, the disease severity and its course, the risks of complications and mortality, as well as the role of drugs used to control glycaemia. The coronavirus pandemic is a severe acute respiratory syndrome SARS-CoV2 (COVID-19) dictates the need for immediate study and deep fundamental understanding of the general pathophysiology of the new disease, potentially determines the choice of therapeutic strategy in patients with DM, affected by coronavirus infection.

Currently available epidemiological data on COVID-19 do not support the hypothesis that patients with diabetes are at increased risk of infection compared to the general population. To date, it has been established that decompensated DM is an independent factor that aggravates coronavirus infection and significantly increases the risk of fatal disease outcome. Thus, there are the scientific and clinical needs to obtain new data on the methods of treatment currently used in patients with DM infected with COVID-19 to determine their effectiveness and select the optimal treatment strategy, provide a less severe course and better prognosis of disease.

Our knowledge of the new coronavirus infection is deepening day by day and the lessons dealing with this new pandemic around the world are extremely important and very valuable in determining the best approach to fighting against this disease. This review provides a brief summary of the general characteristics of COVID-19, and also based on the literature data provides an analytical characteristics of the relationship between this new infectious disease and DM in order to promote a better understanding of the pathogenetic and clinical aspects of this pathological combination, as well as the selection of the most effective therapeutic strategies for patients with COVID-19 and DM.

**Keywords:** COVID-19, diabetes, therapy.