

Современные взгляды на патогенетические аспекты и стратегии лечения больных сахарным диабетом с COVID-19

**В.И. Цымбалюк¹,
Н.Д. Тронько²,
В.В. Попова²**

¹ Национальная академия медицинских наук Украины

² ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Пандемия коронавируса — тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV2 — COVID-19 диктует необходимость безотлагательного изучения и глубинного фундаментального понимания общей патофизиологии нового заболевания, потенциально определяющего выбор терапевтической стратегии у больных с сахарным диабетом (СД), пораженных коронавирусной инфекцией. Из-за быстрого распространения COVID-19 с манифестацией тяжелого острого респираторного синдрома, в настоящее время в мировом научном сообществе ведутся серьезные дебаты по ряду актуальных тем, связанных с наиболее оптимальными способами лечения пациентов с СД во время коронавирусной пандемии, включая проблемы восприимчивости к этой новой инфекции, наличия коморбидной патологии, тяжести течения заболевания, рисков развития осложнений и летальности, а также роли лекарственных препаратов, используемых для контроля гликемии. Имеющиеся на данный момент эпидемиологические данные по COVID-19 не подтверждают гипотезу о том, что пациенты с СД подвержены повышенному риску инфицирования по сравнению с общей популяцией. На сегодняшний день установлено, что декомпенсированный СД является независимым фактором, отягощающим течение коронавирусной инфекции и достоверно повышающим риски фатального исхода заболевания. Наши знания о новой коронавирусной инфекции растут день ото дня, и уроки, извлеченные из этой пандемии в разных странах, крайне важны и очень ценны для определения наилучшего подхода в борьбе с этой болезнью. Таким образом, существует научная и клиническая необходимость получения новых данных о методах лечения, применяемых до настоящего времени у пациентов с СД и COVID-19, для выяснения их эффективности и выбора оптимального вида терапевтической стратегии, обеспечения менее тяжелого течения и лучшего прогноза заболевания. В данном обзоре представлено краткое резюме общих характеристик

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

В.И. Цымбалюк, Н.Д. Тронько, В.В. Попова

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 тандема, а также выбору наиболее эффективных терапевтических стратегий лечения пациентов с COVID-19 и СД.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет.

Коронавирусы — это позитивные одноцепочечные РНК-вирусы в оболочке, широко распространенные у людей и животных во всем мире [1]. Коронавирусное заболевание COVID-19 вызывается ранее неизвестным бета-коронавирусом SARS-CoV-2, который был обнаружен в образцах жидкости, взятой из легких пациентов с пневмонией в китайском городе Ухань в декабре 2019 года. SARS-CoV-2 относится к подвиду Sarbecovirus и является седьмым по счету коронавирусом, способным заражать человека. SARS-CoV-2 является зооантропонозным РНК-содержащим вирусом с оболочкой. Согласно филогенетическому анализу полного генома изначально вирус циркулировал среди летучих мышей, но человеку передался от пока неизвестного промежуточного животного. Полный геном вируса уже расшифрован, находится в открытом доступе и доступен в том числе через базу GenBank, а одно предварительное исследование предполагает существование двух штаммов вируса, обозначаемых как L и S, при этом L, вероятно, является изначальным вариантом вируса, который распространялся в Ухане, он более агрессивен и встречается реже. Хотя большинство человеческих коронавирусных инфекций являются легкими, крупные вспышки двух бета-коронавирусов, тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса (SARS-CoV) в 2002-2003 годах и ближневосточного респираторного синдрома коронавируса (MERS-CoV) в 2012 году вызвали смертельную пневмонию со смертностью

10% для SARS-CoV и 36% для MERS-CoV [2].

В декабре 2019 года в Ухане, провинция Хубэй, Китай, возникли случаи пневмонии неизвестной этиологии. Углубленное аналитическое секвенирование образцов из нижних дыхательных путей выявило наличие нового коронавируса в качестве возбудителя, который был назван тяжелым острым респираторным синдромом-коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), а заболевание, которое он вызывает — COVID-19 [1, 3]. Хотя SARS-CoV-2 показал филогенетическое и клиническое сходство с SARS-CoV, новый коронавирус, по-видимому, обладает более высокой контагиозностью и более низкими показателями летальности [4]. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта эпидемия была переименована в пандемию [5]. Эта эпидемия является первой в истории человечества пандемией, поддающейся контролю. Эпидемия закончится, как только среди населения выработается достаточный коллективный иммунитет.

На 18.06.2020 г. официально в мире зарегистрировано почти 8,5 млн подтвержденных случаев инфицирования COVID-19 в 215 странах и территориях, в 451 472 случаях завершившихся смертельными исходами [6, 7].

В Украине от начала вспышки пандемии коронавирусной инфекции, по состоянию на

18.06.2020 г. инфицировались 34 063 человека. Общее количество умерших составило 966 человек, еще 15 447 человек выздоровели [8]. В нашей стране карантин был введен заблаговременно, именно поэтому в стране с начала распространения пандемии удалось сдержать стремительный рост кривой заболеваемости и пойти по оптимистическому сценарию развития эпидемии коронавируса, что способствовало сохранению многих жизней. Анализ структуры сопутствующих заболеваний у пациентов, которые умерли от осложнений COVID-19 в Украине, с учетом данных по состоянию на 18.06.2020 г., показал, что 70% больных COVID-19 имели сопутствующие нозологии, а именно: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) были выявлены у 78,2%, 21,7% пациентов болели СД, у 24% больных были выявлены сочетанные заболевания, 13,1% страдали воспалением легких, 8,2% имели онкологические заболевания, у 10,5% сопутствующими были заболевания почек, у 6,4% пациентов выявлялись неврологические заболевания и у 11,5% отмечались другие сопутствующие заболевания [8]. У 54,8% умерших с сопутствующей патологией было несколько заболеваний: ССЗ и СД, иммунодефицит и ожирение и т.д. [8]. Высокий процент сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ и СД резко контрастирует с данными Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, что можно объяснить национально-этническими особенностями, которые обуславливают низкий процент ССЗ и СД в структуре общей заболеваемости в Китае. Анализ возрастной структуры смертности показал, что практически 89% людей, которые умерли от коронавирусного заболевания в Украине, были старше 50 лет, что созвучно с данными мировой и китайской статистики. В гендерной структуре умерших от коронавируса в Украине преобладали мужчины, что совпадает с четкой тенденцией преобладания мужской смертности в мировой статистике летальности от коронавирусной

инфекции. При анализе подозрительных случаев заболевания COVID-19 в Украине выявлено, что 66,5% случаев составляли люди в возрасте 18-49 лет и 22% — старше 50 лет, что свидетельствует о действенности профилактических мер, направленных на жесткую карантинную тактику социального дистанционирования среди населения в возрасте свыше 60 лет [8].

Для создания обзора литературы проведен поиск статей в базах данных PubMed и Google Scholar до 17 июня 2020 года. Использовали следующие ключевые слова: «SARS-CoV-2», «COVID-19», «инфекция», «патогенез», «инкубационный период», «клинические особенности», «диагностика», «лечение», «диабет». Мы также получили полный текст соответствующих перекрестных ссылок из результатов поиска. Кроме того, мы получили доступ к имеющейся в настоящее время научной литературе и рекомендациям на веб-сайтах Центров ВОЗ по контролю и профилактике заболеваний (CDC).

Коронавирусная инфекция COVID-19 (аббревиатура от англ. COrona VIRus Disease — 2019) — потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме, специфические осложнения которой могут включать вирусную пневмонию, влекущую за собой острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) или дыхательную недостаточность с риском смерти.

На сегодняшний день отсутствуют какие-либо специфические противовирусные средства терапии или профилактики COVID-19. В большинстве случаев (примерно в 80%) какое-либо специфическое лечение не требуется, а выздоровление происходит спонтанно. Тяжелые формы болезни с большей вероятностью развиваются у пожилых и у людей

с определенными заболеваниями, такими как астма, СД и кардиологические заболевания. В тяжелых случаях применяются средства для поддержания функций жизненно важных органов. Заболевание вызывается новым вирусом, у людей к нему нет приобретенного иммунитета, поэтому к инфекции восприимчивы люди всех возрастных категорий. Примерно в 15% случаев заболевание протекает в тяжелой форме с необходимостью применения кислородной терапии, еще в 5% состояние больных критическое.

В статье, опубликованной в JAMA, Z. Wu и J.M. McGoogan [9], суммировали результаты отчета по 44 672 подтвержденным случаям заболевания от Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний. Общий коэффициент летальности (CFR) на этой стадии составил 2,3% (1 023 случая смерти). CFR был повышен среди пациентов с COVID-19 и ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями, в частности, ССЗ (10,5%), СД (7,3%), хроническими респираторными (6,3%), гипертонией (6%) и онкологическими заболеваниями (5,6%).

Имеются данные, демонстрирующие возрастную тенденцию в отношении CFR: у пациентов в возрасте 80 лет и больше CFR составлял 14,8%, а в возрасте 70-79 лет — 8,0%, в то время как смертельных случаев у пациентов в возрасте 9 лет и меньше не было [9]. Согласно анализу 72 314 случаев Covid-19 Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний по состоянию на 11.02.2020 г. в 87% случаев заболевшие были в возрасте от 30 до 79 лет, в 1% — дети 9 лет и младше, еще 1% — дети и подростки в возрасте от 10 до 19 лет, в 3% заболевшими были пожилые люди в возрасте от 80 лет, то есть только 2% инфицированных были моложе 20 лет [10]. О случаях среди детей сообщается редко, обычно это случаи заболевания всей семьи или в результате контакта ребенка с инфицированным пациентом. Соотношение мужского и женского пола составило 51% к 49%. Очевидно, мужчины

имеют более высокую склонность к коронавирусу заболеванию [10-12]. Среди заболевших 4% были медицинскими работниками [9]. Таким образом, при том, что COVID-19 затрагивает все возрастные группы, средний возраст заболевших составляет около 47-59 лет, и обычно выше среди тяжелых пациентов и невыживших людей [13]. В США примерно треть больных являются пожилыми в возрасте от 65 лет. На них приходится 45% госпитализаций, 53% переводов в реанимацию и 80% летальных исходов среди больных COVID-19.

Инкубационный период описывается как время от заражения до начала заболевания. В исследовании 1 099 пациентов из Китая с лабораторно подтвержденными симптомами COVID-19 средний инкубационный период составлял четыре дня (межквартильный интервал от 2 до 7) [10]. В другом исследовании, включавшем 181 подтвержденный случай, сообщалось о среднем периоде инкубации приблизительно 5 дней и нарастании манифестирующей симптоматики коронавирусной инфекции у 97,5% инфицированных в течение 12 дней [14]. На основании длительности инкубационного периода SARS-CoV и MERS-CoV, а также результатов наблюдений, CDC США подсчитал, что симптомы COVID-19 обычно развиваются в течение 2-14 дней после инфицирования. Таким образом, четырнадцать дней — это время, применяемое на международном уровне для мониторинга и ограничения передвижения здоровых людей (карантинный период) [15].

Большинство первоначальных пациентов с COVID-19 имели непосредственные контакты с местным китайским рынком морепродуктов и дикой природы. Предполагают, что основным источником передачи является зооозное воздействие из общего источника [16]. Результаты анализа секвенирования генома вируса указывают, что SARS-CoV-2 и коронавирус летучей мыши (bat CoV) могут иметь одного и того же предка [17]. Более

поздние случаи были зарегистрированы среди работников здравоохранения и других лиц, не имевших контактов с дикой природой или посещения Ухани, что может указывать на передачу вируса от человека человеку [13, 16]. В настоящее время считается, что вирус может передаваться воздушно-капельным путем, контактным и аэрозольным способом. Воздушно-капельный путь осуществляется, когда респираторные капли, образующиеся при кашле или чихании инфицированного человека, попадают внутрь или вдыхаются находящимися поблизости людьми (в пределах примерно 1,5-2,0 метров). Субъект может также заразиться при прикосновении к поверхности или объекту, зараженному вирусом, и впоследствии прикасаться к своему рту, носу или глазам [18]. Кроме того, экспериментально показано, что вирус может оставаться жизнеспособным в аэрозолях в течение по крайней мере 3 часов [19] и передаваться в закрытых средах при вдыхании в легкие [18]. Следовательно, воздушно-капельная передача возможна во время процедур генерации аэрозоля, например, при проведении эндотрахеальной интубации, бронхоскопии, неинвазивной вентиляции с положительным давлением, трахеостомии, сердечно-легочной реанимации и т.д. [20]. Хотя жизнеспособный вирус был идентифицирован в фекальных мазках, фекально-оральный путь, по-видимому, не является способом передачи COVID-19 [17].

На сегодняшний день неясно, как долго человек с COVID-19 остается контагиозным. Период вирулентности часто оценивают косвенно путем выявления вирусной РНК из образцов дыхательных путей. Однако вирусная РНК не обязательно подтверждает присутствие инфекционного вируса. Более высокие вирусные нагрузки были обнаружены вскоре после появления симптомов, что свидетельствует о большей вероятности передачи на более ранних стадиях инфекции [21]. Длительность выделения вируса зависит от тяжести заболевания.

Обнаружено, что около 90% пациентов с более легкими симптомами имели отрицательный тест на вирусную РНК в мазках из носоглотки к 10-му дню после начала заболевания, в то время как тест оставался положительным в течение более длительного времени во всех тяжелых случаях [22]. Сообщалось также, что вирусная нагрузка, обнаруженная у бессимптомных пациентов, была сходна с таковой у пациентов с ярко выраженной клинической картиной коронарвирусной инфекции [21]. Недавно была описана передача от бессимптомных носителей или отдельных лиц в течение всего инкубационного периода [23]. Тем не менее, степень вирулентности, в корреляции с которой происходит распространение вируса, еще предстоит определить.

Клинический спектр COVID-19 может быть очень разнородным. У большинства взрослых и детей наблюдаются легкие гриппоподобные симптомы, но у некоторых могут быстро развиваться ОРДС, дыхательная недостаточность, аритмии, острое повреждение сердца, шок, полиорганная недостаточность, завершающиеся смертельным исходом [1, 11]. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка, кашель, усталость, выделение мокроты и одышка. Однако головная боль, симптомы со стороны верхних дыхательных путей (боль в горле и ринорея) и желудочно-кишечные симптомы (тошнота и диарея) встречаются реже [1, 10, 11]. Хотя это не описано в первоначальных китайских исследованиях, расстройства обоняния и вкуса (аносмия и дисгевзия) также часто обнаруживались у пациентов с COVID-19 в Италии [24].

По результатам лабораторных исследований большинство пациентов имели нормальное или пониженное количество лейкоцитов, в частности, лимфоцитопению [10]. Однако у пациентов с тяжелыми состояниями количество нейтрофилов, маркеров воспаления, уровень D-димера, мочевины в крови и уровень креатинина в целом выше,

что приводит к дальнейшему снижению количества лимфоцитов [1]. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки чаще всего показывает синдром матового стекла с наличием или без консолидирующих нарушений, которые зачастую являются двусторонними, имеют периферическое распределение и поражают нижние доли легких [10, 25]. Хотя в немногочисленных подтвержденных случаях были получены нормальные КТ-изображения [17], у некоторых пациентов были выявлены поражения легких, подтвержденные данными КТ, до развития клинических симптомов COVID-19 [25].

COVID и сопутствующие заболевания

На текущий момент патогенез COVID-19 неизвестен, но может быть схож с патогенезом вируса SARS-CoV. Хотя патофизиологические механизмы до сих пор не изучены, отмечено, что наиболее тяжелые и смертельные случаи COVID-19 имели место у пожилых или у пациентов с сопутствующими заболеваниями, в частности, с наличием ССЗ, СД, хронических заболеваний легких, почек, гипертонии и онкологических заболеваний [9, 10, 26, 27]. По данным ВОЗ, уровень смертности среди пациентов с артериальной гипертонией достигает 8%, среди пациентов с СД — 9%. Данные исследования,

опубликованного в *The Lancet Respiratory Medicine*, связывают эту особенность с приемом препаратов, изменяющих форму клеток и делающих эти клетки более уязвимыми для нового коронавируса. В такие клетки вирус легче проникает и чаще их поражает, а заболевание при этом протекает тяжелее, возрастает риск смертельного исхода [28]. Коронавирус, вызывающий заболевание COVID-19, попадает в клетки-мишени благодаря рецепторам особого белка — ангиотензинпревращающего фермента (АПФ2, ACE2). Вирус использует его как входные ворота. В то же время АПФ2 является мишенью целого ряда лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ (ACEi) и блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (ARBs) — сартаны), которые широко применяются у пациентов с ССЗ, артериальной гипертензией, СД (рис. 1).

Только в одной Великобритании 10% населения (6,6 млн человек) регулярно принимают ACEi или ARBs. Блокаторы АПФ помогают снизить давление, но в то же время, повышая экспрессию АПФ2, привлекают большее количество новых вирусов. Предполагается, что, взаимодействуя с АПФ2, вирус его истощает. В результате развивается острая симптоматика дефицита этого



R. Pal, A. Bhansali, COVID-19, Diabetes Mellitus and ACE2: The conundrum, *Diabetes Research and Clinical Practice* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>

Рис. 1. Принципиальная схема, демонстрирующая взаимодействие между вирусом SARS-CoV-2, который вызывает COVID-19, и пневмоцитом. Вирус SARS-CoV-2 проникает в пневмоцит с помощью рецептора ACE2, который вирус SARS-CoV-2 использует в качестве входных ворот. ACE2 активируется при предыдущем использовании антигипертензивных препаратов — ингибиторов ACE2 (ACEi) или блокаторов рецепторов ангиотензина II — сартанов (ARBs) [40].

фермента, что и является одной из частых причин тяжелого течения инфекции. В одном китайском мета-анализе, включающем 1 527 пациентов, показано, что наиболее распространенными ССЗ и метаболическими сопутствующими заболеваниями COVID-19 были гипертония (17,1%, 95% ДИ 9,9-24,4%) и кардио-цереброваскулярные заболевания (16,4%, 95% ДИ 6,6-26,1%), сопровождаемые СД (9,7%, ДИ 95%, 6,9-12,5%). В этом отчете показано, что у пациентов с COVID-19, осложненным СД или гипертонией, риск развития тяжелого заболевания или необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии увеличивался в 2 раза, в то время как у пациентов с COVID-19, осложненным кардио-цереброваскулярным заболеванием — в 3 раза [29]. Среди умерших 355 пациентов с COVID-19 в Италии среднее число ранее существовавших основных патологических состояний было 2,7, и только у 3 пациентов не было диагностировано сопутствующих заболеваний [30].

COVID-19 и сахарный диабет: потенциальные механизмы

СД является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Это состояние связано с макро- и микрососудистыми осложнениями, которые в конечном итоге влияют на общую выживаемость пациентов [31]. Связь между СД и инфекцией давно признана клинически [32]. Инфекции, особенно грипп и пневмония, часто встречаются и являются более серьезными у пожилых с СД2 [33, 34]. Тем не менее, данные остаются спорными в отношении того, действительно ли сам СД повышает восприимчивость и влияет на исходы инфекций, или основными причинами являются ССЗ и почечные сопутствующие заболевания, которые часто связаны с СД [35]. Ранее сообщалось, что СД и неконтролируемая гипергликемия являются значимыми предикторами тяжести течения и риска смерти у пациентов, инфицированных различными вирусами, в том числе пандемическим

гриппом А (H1N1) 2009 года [36], SARS-CoV [37] и MERS-CoV [38]. Однако в текущей пандемии SARS-CoV-2 исследователями не обнаружено четкой связи между СД и тяжелым коронавирусным заболеванием [12, 39]. Тем не менее, другие исследования из Китая [9, 10] и Италии [30] показали, что пожилые пациенты с хроническими заболеваниями, включая СД, были подвержены более высокому риску развития тяжелого течения COVID-19 и повышенной смертности.

Как известно, СД — это хроническое воспалительное состояние, характеризующееся множественными метаболическими и сосудистыми нарушениями, которые детерминируют реакцию на патогенные микроорганизмы [35]. Показано, что даже кратковременная гипергликемия временно супрессирует врожденную иммунную систему [40, 41]. Кроме того, СД характеризуется высоким провоспалительным цитокиновым ответом, особенно интерлейкинов (IL-1, IL-6) и фактора некроза опухолей α (TNF- α) в отсутствие экзогенной иммуностимуляции. При наличии же внешнего триггера у пациентов с СД возникает ситуация гиперцитокинемии, цитокинового шторма, на фоне COVID-19, осложненного ОРДС (ARDS) и системной полиорганной недостаточностью [42] (**рис. 2**).

Гипергликемия и резистентность к инсулину способствуют увеличению синтеза конечных продуктов гликирования (AGEs) и резкому повышению секреции провоспалительных цитокинов, нарастанию уровня окислительного стресса, а также стимулируют выработку молекул адгезии, которые опосредуют воспаление тканей [35, 44]. Этот воспалительный процесс может составлять основной механизм, который приводит к более высокой склонности к инфекциям с худшими последствиями у пациентов с СД [44]. Некоторые дефекты иммунитета рассматриваются в плотной ассоциации с гипергликемией, хотя клиническая

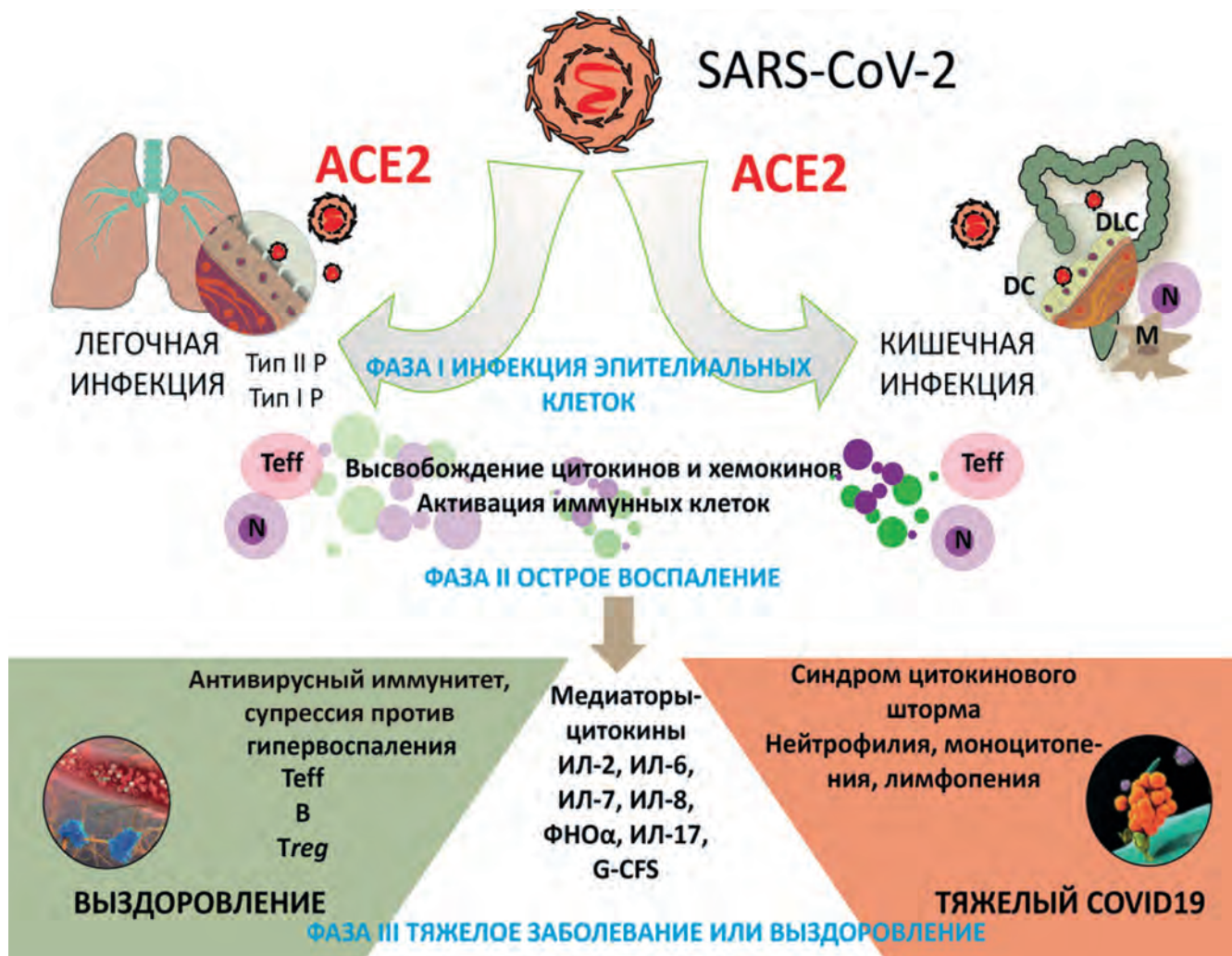


Рис. 2. Гипотетический патогенез COVID-19. SARS-CoV2 инфицирует эпителиальные клетки, экспрессирующие ACE2, в легких и/или кишечнике. За этим следует производство медиаторов, вызывающих активацию иммунных клеток. Полная активация иммунных клеток может привести к тяжелым осложнениям, включая ОРДС (острый респираторный дистресс синдром), шок и почечную или полиорганную недостаточность: В — В-лимфоциты, МВК — эпителиальные клетки кишечника, ILC — врожденные лимфоидные клетки, М — моноциты/макрофаги, N — нейтрофилы, Teff — эффекторные Т-клетки, Treg — регуляторные Т-клетки, Тип I P — пневмоциты I типа, Тип II P — пневмоциты II типа [43].

значимость некоторых нарушений *in vitro* до сих пор полностью не изучена [42]. С другой стороны, плохо контролируемый СД связан с угнетением пролиферативного ответа лимфоцитов на различные виды триггеров [42], а также с нарушением функций моноцитов/макрофагов и нейтрофилов [35]. Аномальная реакция гиперчувствительности замедленного типа [42] и дисфункция активации комплемента [45] также описаны у пациентов с СД. Исследования *in vitro* показали, что воздействие на

легочные эпителиальные клетки высоких концентраций глюкозы значительно увеличивает восприимчивость к инфекционному заражению и повышает репликацию вируса, то есть, видимо, гипергликемия может усиливать репликацию вируса *in vivo* [46]. В моделях на животных структурные изменения в легких, такие как повышенная проницаемость сосудистой сети и сенсibilizированная восприимчивость альвеолярного эпителия рассматриваются как опосредованные СД [46]. С другой стороны,

у пациентов с СД обычно наблюдается значительное снижение форсированной жизненной емкости легких (FVC) и объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV1), что связано с наличием повышенного уровня глюкозы в плазме [47].

Патогенетические аспекты SARS-CoV-2 и клиническая картина пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом

У пациентов с COVID-19 обычно выявляется при госпитализации лимфоцитопения и, в меньшей степени, тромбоцитопения и лейкопения, которые наиболее значимы у пациентов с тяжелым течением заболевания коронавирусной инфекцией [10]. Кроме того, повышенные уровни провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок, а также повышенная коагуляционная активность, проявляющаяся в более высоких концентрациях D-димера, также были связаны с тяжестью коронавирусной инфекции [10]. При СД2, кроме отмеченного ранее воспалительного процесса, имеет место дисбаланс между коагуляцией и фибринолизом, повышенными уровнями факторов свертывания и относительным ингибированием фибринолитической системы. Как резистентность к инсулину, так и СД2 связаны с эндотелиальной дисфункцией, а также с повышенной агрегацией и активацией тромбоцитов. Эти нарушения способствуют развитию гиперкоагуляционного протромботического состояния [48]. Кроме того, атеросклероз, сосудистое воспаление и эндотелиальная дисфункция также являются частью патогенеза других хронических состояний, например, гипертонии и ССЗ [44]. Данные о развитии эпидемии COVID-19 свидетельствуют, что возраст и слабый иммунитет могут оказывать не главными факторами тяжелого течения заболевания. Многие исследователи обратили внимание, что люди с артериальной гипертонией и СД значительно тяжелее переносят COVID-19-ассоциированную инфекцию. Пожилой возраст связан с дефек-

тами функции Т- и В-клеток и избыточной дисфункциональной продукцией маркеров воспаления. Таким образом, СД2 автономно или в сочетании с пожилым возрастом, гипертонией и/или ССЗ может способствовать недостаточному контролю репликации SARS-CoV-2 и более длительному провоспалительному ответу, что может привести к фатальному исходу [26, 49] (рис. 3).

В течение последних месяцев появлялись сообщения об опасности приема пациентами с ССЗ ACEi и ARBs. На экспериментальных моделях установлено, что рецепторы ACE2 являются «входными воротами» для коронавируса при его проникновении в клетки человека. В связи с этим появились предположения, что прием ACEi и ARBs может повышать риск заболевания коронавирусной инфекцией. Чтобы попасть внутрь клетки, вирус SARS-CoV-2 связывается через свой белок S с рецепторами ACE2, расположенными на мембранах альвеолярных клеток легких, почек, миокарда, кишечника, поэтому именно эти органы способен поражать новый коронавирус (рис. 4).

Дети по заболеваемости острыми респираторными заболеваниями всегда входят в группу риска. Но сейчас показано, что дети заболевают в гораздо меньшей степени, а главное — летальность в их группе почти нулевая. Это вызвало удивление у вирусологов, которое позже получило свое объяснение. Коронавирус, как и вирусы MERS (ближневосточный респираторный синдром), SARS (атипичная пневмония) входит в подотряд семейства Coronaviridae. Для всех вирусов этого подотряда рецепторами на клетках человека является ACE2. У детей количество этих рецепторов и их активность снижены, так как ренин-ангиотензиновая система окончательно созревает к 16-18 годам. То есть контагиозных мишеней для вируса у детей намного меньше. Это препятствует проникновению SARS-CoV-2 в клетки детского организма и может объяснить, почему дети заражаются реже и болеют

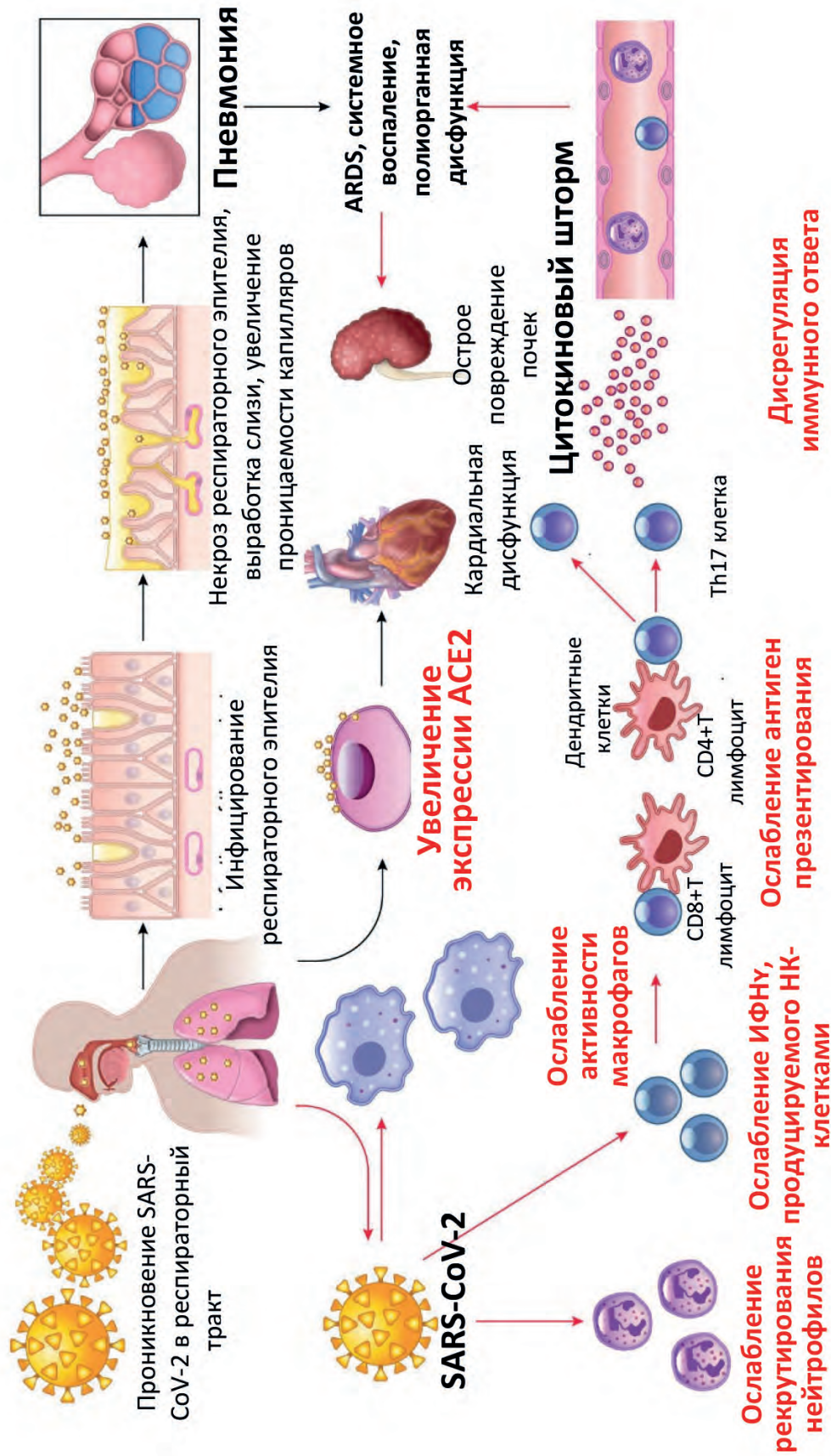


Рис. 3. Предполагаемые механизмы, способствующие повышенной восприимчивости к COVID-19, у пациентов с СД. Связывание рецептора ACE2 с SARS-CoV-2 после его инвазии в респираторный эпителий и другие клетки-мишени. Повышенная экспрессия ACE2 может способствовать более эффективному связыванию с ACE2 и проникновению в клетки. Дальнейшая дисрегуляция иммунной системы, проявляющаяся в дисфункции нейтрофилов и макрофагов, инициированная при СД. Задержка инициации адаптивного иммунитета и нарушение регуляции цитокинового ответа приводят к манифестации цитокинового шторма [49].

легче, а также почему у них редко возникают осложнения в виде пневмоний и фатальных исходов. Проблема пожилых людей, контактирующих с COVID-19, в том, что очень многие из них принимают определенный класс препаратов, снижающих давление (ACEi или ARBs). В ответ на это на поверхности их клеток компенсаторно увеличивается количество рецепторов ACE2. То есть, у таких групп населения, а это, конечно, не только пожилые люди (в Великобритании, например, насчитывается 10% людей, принимающих гипотензивные препараты этих классов), восприимчивость к вирусу намного больше. Кроме того, пожилые, конечно, имеют целый спектр хронических заболеваний: компенсированные или незначительные изменения в сердце, сосудах, печени, почках, часто на фоне сопутствующего СД. Соответственно, резко возрастающая нагрузка на эти органы в условиях вирусной инфекции нежелательна. В более тяжелой форме болеют — независимо от возраста — курящие люди, пациенты с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей и астмой. Но аналогично COVID-19 влияет

на состояние организма и грипп, а также другие респираторные заболевания.

ВОЗ предупреждает, что группы населения, которым грозит самый высокий риск инфицирования, — это пожилые и пациенты с уже существующими заболеваниями (такими как гипертоническая болезнь, болезни сердца, заболевания легких, онкология и СД). ВОЗ также утверждает, что люди с хроническими заболеваниями подвержены более высокому риску возникновения более серьезных осложнений от нового коронавируса и имеют более высокий риск смерти. Три основных состояния, которые выделяет ВОЗ, — это болезни сердца, легких и СД. В большинстве медицинских рекомендаций, касающихся COVID-19, СД упоминается как одна из категорий высокого риска заболевания, вероятно, потому что ранние данные, поступающие из Китая, где впервые было зарегистрировано заболевание, указывают на повышенный уровень летальности для пациентов с COVID-19, у которых также был диабет.

Считается, что вирус попадает в клетку присоединением к рецепторам ACE2, чем

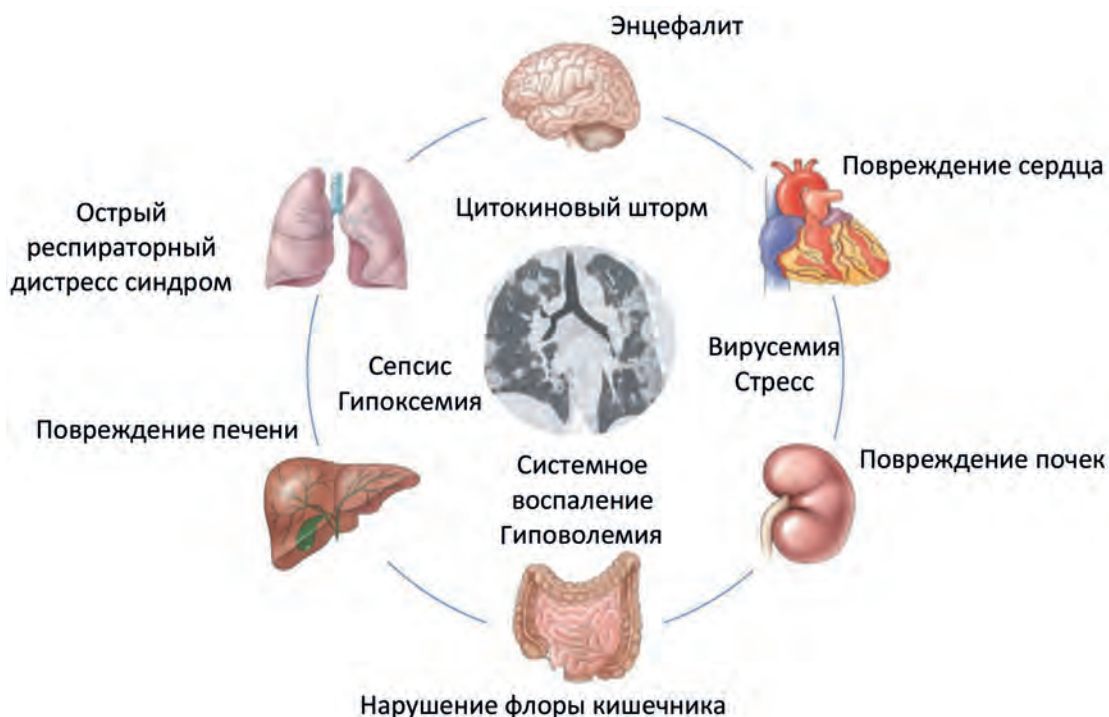


Рис. 4. Механизм развития COVID-19 и его осложнений [50].

можно объяснить высокую инфицированность и смертность людей пожилого возраста с сопутствующей гипертонической болезнью, которые находятся на гипотензивной терапии с использованием препаратов ACEi, при применении которых наблюдается высокая пролиферация рецепторов ACE2, являющихся мишенями для COVID-19. Сочетание гипертонической болезни и СД многократно увеличивает тяжесть течения коронавирусной болезни. После заражения вирус распространяется по дыхательным путям, вызывая большой выброс цитокинов и генерализованный иммунный ответ. При этом наблюдается снижение количества лимфоцитов в крови, в частности Т-лимфоцитов. В некоторых исследованиях высказывается предположение, что на борьбу с вирусом расходуется слишком большое количество лимфоцитов. Снижение их количества закономерно снижает защитные способности иммунной системы и может приводить к тяжелой клинической манифестации заболевания.

Вирусное проникновение в клетки хозяина является фундаментальным компонентом межвидовой передачи, что особенно характерно для коронавирусов (CoV). При воздействии вируса на клетки хозяина все CoV через белок Spike связываются с клетками, которые экспрессируют специфические рецепторы. После связывания с клетками-мишенями протеаза клетки хозяина расщепляет шиповый белок Spike, что позволяет вирусу проникать в клетки и размножаться [51]. ACE2 был идентифицирован как один из основных рецепторов как для SARS-CoV [52], так и для SARS-CoV-2 [51]. Интерфейс между ACE2 и вирусным спайк-белком был расшифрован, в результате чего установлено, что эффективность задействования ACE2 является ключевым фактором вирулентности COVID-19 [53]. Хотя эпидемиологическая связь еще не изучена, некоторые исследования подтверждают гипотезу о связи между ACE2 и COVID-19 [54]. В частности,

в экспериментах на животных показано, что как ингибитор АПФ лизиноприл, так и блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан могут значительно повышать экспрессию генов и активность рецепторов АПФ2 (в 5 и 3 раза соответственно) [55].

ACE2 широко экспрессируется в дыхательных путях, сердце, почках, кишечнике, нейронах головного мозга, эндотелии артерий и вен, иммунных клетках и поджелудочной железе [2, 56] (рис. 5).

В китайском исследовании сравнивали 39 пациентов с SARS-CoV без предшествующего СД, которые не получали лечение стероидами, с 39 здоровыми братьями и сестрами. У 20 из 39 пациентов с SARS-CoV развился СД во время госпитализации. Поскольку реакция иммуноокрашивания на ACE2 выявила его присутствие в островках поджелудочной железы, было высказано предположение, что SARS-CoV может повреждать бета-клетки островков Лангерганса и вызывать манифестацию аутоиммунного СД1 [57, 58]. Следовательно, хотя необходимы дополнительные исследования, повреждение поджелудочной железы также может присутствовать у пациентов с COVID-19, что может, безусловно, способствовать ухудшению течения и прогноза COVID-19 у пациентов с дебютом СД.

H. Christopher и E.M. Mortensen в своих допандемических исследованиях получили данные о снижении как смертности, так и необходимости применения эндотрахеальной интубации у пациентов с вирусной пневмонией, которые находились на терапии с применением ACEi и ARBs [59, 60]. Эти препараты повсеместно применяются пациентами с СД и гипертонией [61], поэтому их влияние на клиническое течение COVID-19 широко дискутируется в литературе. Некоторые авторы предполагают, что эти препараты обладают значительным иммуномодулирующим эффектом [62] и снижают легочную и системную воспалительную реакцию за счет резкого уменьшения продукции

цитокинов [59, 60]. Как указывалось выше, роль ACE2 в патогенезе СД в ассоциации с COVID-19 широко обсуждалась в мировой научной литературе, и на сегодняшний день уже частично изучена. Учитывая, что ACE2 является функциональным рецептором для SARS-CoV-2, и его экспрессионные уровни могут быть повышены ACEi и ARBs, некоторые авторы утверждают, что эти препараты могут оказывать негативное влияние на течение и исход заболевания у пациентов с COVID-19 [63]. Напротив, другие исследователи активно утверждают, что ACEi и ARBs могут быть весьма эффективными в терапии коронавирусной инфекции [64], поскольку SARS-CoV и его вирусный Spike белок после соединения с функциональным рецептором для SARS-CoV-2 — ACE2, снижают экспрессию ACE2 в последующие стадии заболевания после достижения, вероятно, крайне высокого уровня вирусемии [13].

ACE2 представляет собой интегральный мембранный гликопротеин, который конститутивно экспрессируется эпителиальными клетками легких, почек, кишечника и кровеносных сосудов. Существует две формы белка ACE2: клеточная (мембраносвязанная) и циркулирующая (растворимая). Клеточный белок ACE2 является полноразмерным белком, который экспрессируется в избытке

в пневмоцитах и энтероцитах тонкой кишки [65]. ACE2 также экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов сердца, почек, мозга и других органов. Однако, как выявлено в последних исследованиях, ACE2 отсутствует в селезенке, тимусе, лимфатических узлах, костном мозге и клетках иммунной системы (включая В- и Т-лимфоциты и макрофаги) [66, 67]. Циркулирующий ACE2 (с N-концевым пептидазным доменом) отщепляется от полноразмерного ACE2 на клеточной мембране с помощью металлопротеазы ADAM17 и затем высвобождается во внеклеточную среду [68]. Обнаружено, что трансмембранная сериновая протеаза II типа, TMPRSS2, конкурирует с ADAM17 за расщепление ACE2, но расщепляют они ACE2 по-разному. И ADAM17, и TMPRSS2 удаляют короткий C-концевой фрагмент из ACE2. Остатки аргинина и лизина в аминокислотах с 652-й по 659-ю являются критическими для выделения ADAM17, тогда как остатки аргинина и лизина в аминокислотах с 697-й по 716-ю необходимы для выделения TMPRSS2. Только расщепление TMPRSS2 приводит к более масштабному проникновению в клетку SARS-CoV, что делает протеазу TMPRSS2 одним из ключевых звеньев патогенеза COVID-19 [69-72]. Существует два способа проникновения

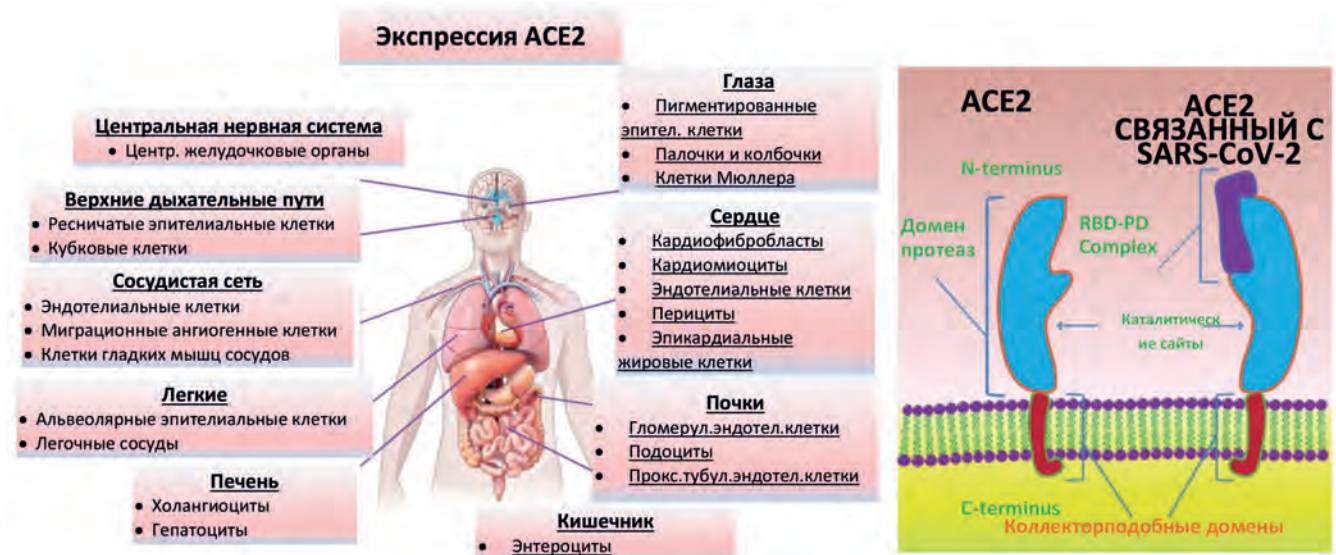


Рис. 5. Схема экспрессии ACE2 и первичных доменов ACE2 [56].

SARS-CoV в клетку-мишень: эндоцитоз и слияние вирусной мембраны с мембраной клетки-мишени, которое в 100 раз эффективнее эндоцитоза для репликации вируса [73]. С помощью TMPRSS2 регулируемое ADAM17 эктодоменное расщепление ACE2 может индуцировать проникновение клеток SARS-CoV через эндоцитоз [68, 69], однако активности ADAM17 не требуется для проникновения клеток SARS-CoV посредством слияния [69]. Поскольку N-концевой домен является сайтом связывания коронавируса, циркулирующий ACE2 также связывается с вирусом. Недавно две исследовательские группы продемонстрировали, что внутриклеточное проникновение SARS-CoV-2 также зависит от TMPRSS2-депо ACE2 [53, 74]. TMPRSS2 высоко экспрессируется в больших популяциях эпителиальных клеток (простата > толстая кишка > тонкая кишка > поджелудочная железа > почка > легкое > печень) и активируется андрогеном [75, 76]. В клетках дыхательных путей и кишечника человека менее 10% клеток совместно экспрессируют ACE2 и TMPRSS2 [77]. Эти данные указывают, что для «успешного» инфицирования SARS-CoV-2 необходимы клеточные ACE2 и TMPRSS2 (**рис. 6**). Мужские половые гормоны могут способствовать повышенной вирулентности (недавнее клиническое исследование показало, что среди 191 стационарных пациентов с COVID-19 — 62% составляли мужчины, среди не выживших больных мужчины также составляли большинство — 7% [26]).

Напротив, ADAM17-расщепленный ACE, т.е. циркулирующий ACE2, как полагают, защищает легкие от вирусной инфекции [69]. Последние исследования показали, что экспрессия TMPRSS2 ингибирует выделение ADAM17 [69]. Однако неясно, как TMPRSS2 превосходит ADAM17 в процессе конкуренции за приоритет в расщеплении ACE2 во время инфекции SARS-CoV-2. Клеточные ACE2, ADAM17 и TMPRSS2 экспрессируются на клеточной мембране.

После выделения ADAM17 растворимый ACE2 высвобождается из своей полноразмерной формы, чтобы противодействовать эффектам передачи сигналов Ang 2. Альтернативно, клеточный ACE2 также расщепляется TMPRSS2, что приводит к слиянию клеточной мембраны с SARS-CoV-2. РНК SARS-CoV-2 затем высвобождается в цитоплазму, и вирусная репликация эффективно запускается. Поскольку растворимый ACE2 содержит сайт связывания вируса, он также может связываться с вирусом. Однако без внутриклеточной среды вирус не может быть реплицирован (**рис. 7**).

ACE2 является близким гомологом человеческого ACE [79, 80]. Как известно, АПФ расщепляет ангиотензин I (Ang I) до Ang II. Ang II связывается с рецептором Ang II 1 (AT₁) и затем опосредует многочисленные системные эффекты, такие как стимулирование вазоконстрикции, обеспечение нормоволемии, регуляция иммунной системы и местные эффекты в сердечно-сосудистой системе (**рис. 8**).

В РААС ACE2 выполняет противоположную ACE роль. ACE2 катализирует превращение Ang I в Ang-(1-9) и Ang II в Ang-(1-7). Эффективность преобразования ACE2 на подложке Ang II в 400 раз выше, чем на Ang I [81]. Ang-(1-7) связывается с рецептором Mas, связанным с G-белком, для опосредования различных эффектов, включая вазорелаксацию, кардиозащиту, антиоксидантное действие [82], противовоспалительное действие [83] и ингибирование индуцированной Ang II передачи сигналов [84, 85]. Ось ACE2-Ang-(1-7) считается важной терапевтической мишенью при ССЗ [86] (**рис. 9**).

В большом когортном исследовании показано, что циркулирующий ACE2 был обнаружен в сыворотке только 40 из 534 испытуемых, и его концентрация была примерно в 100 раз ниже, чем циркулирующего ACE [87]. Дополнительные данные показали, что циркулирующий ACE2 повышается у пациентов с СД1 или СД2, гипертонией,

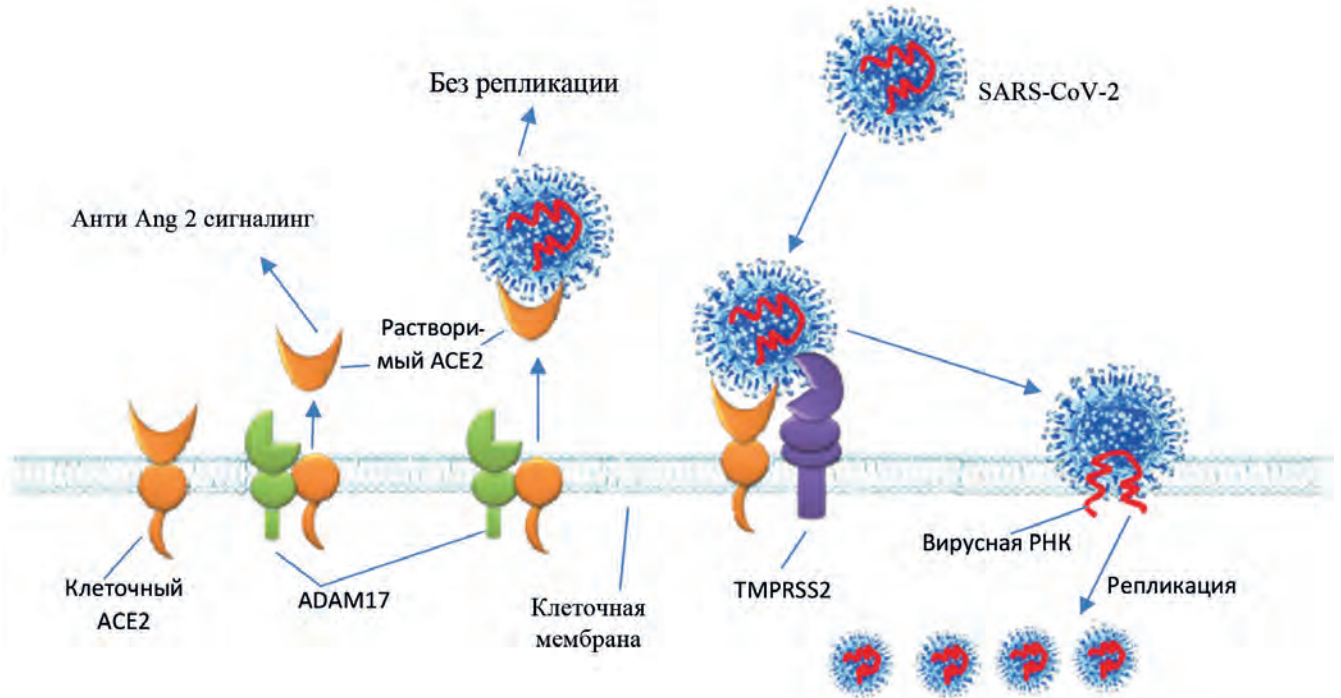


Рис. 6. Гипотеза о расщеплении ACE2 и входе SARS-CoV-2 в клетку [78].

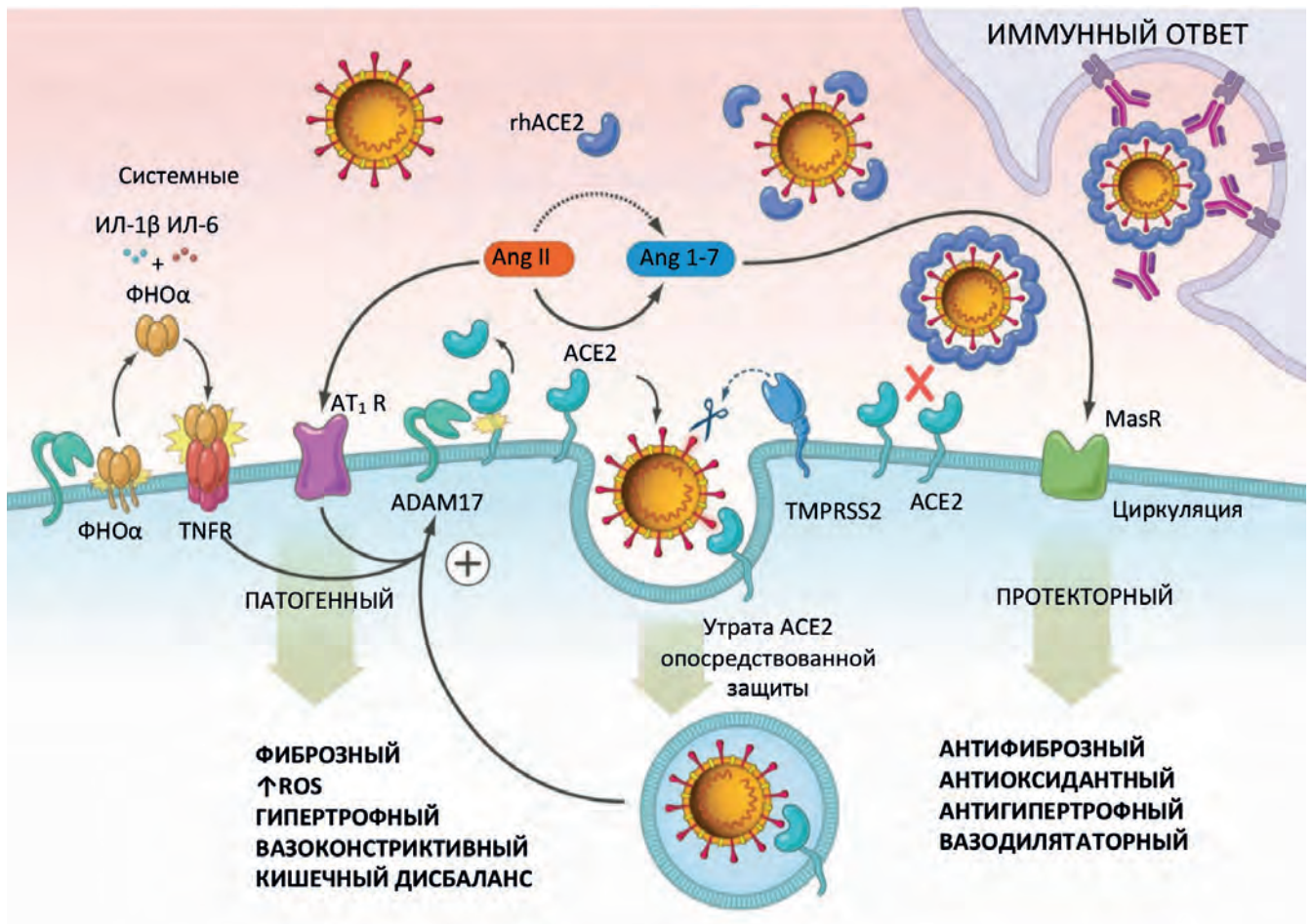


Рис. 7. Роль ACE2 в патогенезе коронавирусного заболевания и иммунном ответе [56].

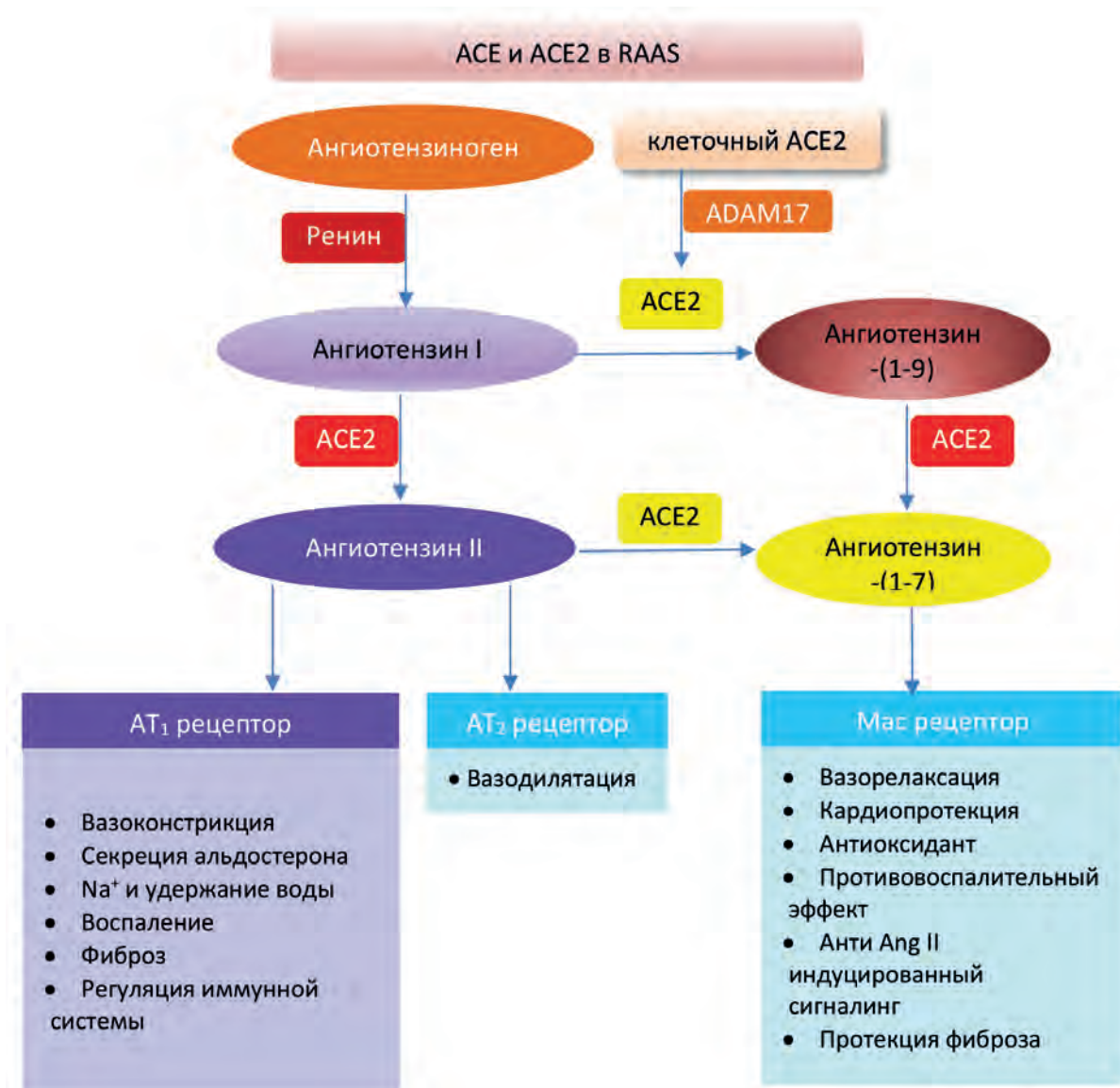


Рис. 8. Роль ACE2 в системе ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) 2 [78].

сердечной недостаточностью и хроническими заболеваниями почек [88-90]. Причиной высокого уровня ACE2 у этих пациентов является то, что повышение ACE2 — это защитный ответ для противодействия неблагоприятному воздействию Ang II. Так как экспрессии AT II — AT₁ рецептора сигнализации также способствует аутоиммунный ответ, ACE2 может контролировать иммунные функции через Ang-(1-7)-Mas ось [91, 92].

Ангиотензиноген вырабатывается в печени и оттуда попадает в кровоток. Секретируемый в почках ренин расщепляет

ангиотензиноген до Ang I. Ang I далее превращается в Ang II с помощью ACE, который в основном вырабатывается в легких. Ang II связывается как с AT₁, так и с AT₂ рецепторами, чтобы регулировать кровяное давление и воспаление. Большинство действий Ang II происходит через рецептор AT₁. Между тем, клеточный ACE2 расщепляется ADAM17. После высвобождения активной формы ACE2 во внеклеточную среду ACE2 преобразует Ang I в Ang-(1-9) и Ang II в Ang-(1-7). ACE также преобразует Ang-(1-9) в Ang-(1-7). Ang-(1-7) связывается с рецептором

Mas, чтобы опосредовать противоположные эффекты Ang II.

Генетический дефицит ACE2 связан с активацией воспалительных медиаторов, повышенной воспалительной реакцией на провоспалительные стимулы и усилением ремоделирования сердца и аорты, вызванного Ang II [93, 94]. Противовоспалительные эффекты ACE2 осуществляются главным образом через ACE2-Ang-(1-7) ось в противовес Ang II-AT₁ оси [95].

ACE2 также выполняет независимую от РААС функцию. В кишечнике клеточный ACE2 (не циркулирующий ACE2) регулирует поглощение аминокислот и бактериальный баланс кишечника для уменьшения степени его воспаления [96]. Клеточный ACE2 необходим для экспрессии нейтрального переносчика аминокислот B⁰AT1

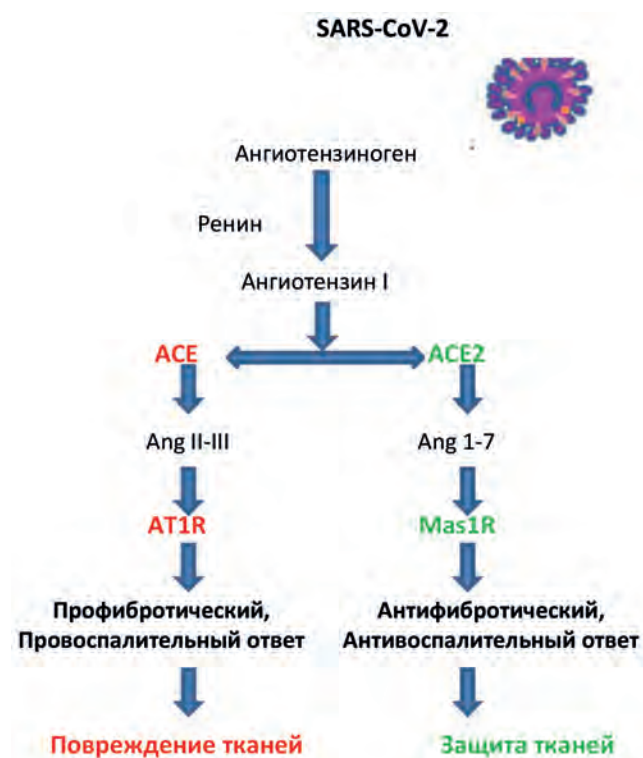


Рис. 9. ACE/ACE2 рецепторная система. Классическая система ренин-ангиотензин-альдостероновая система ACE / ангиотензин II / рецептор ангиотензина типа 1 / 2 (AT1-R) и ACE2 / Ang 1-7 / рецептор MAS-1 (MAS1-R). ACE система / AT1-R в основном участвует в провоспалительных иммунных реакциях и повреждениях тканей. Напротив, система ACE2 / MasR, по-видимому, играет ключевую роль во многих противовоспалительных путях, контролирующей защиту тканей [43].

в эпителиальных клетках кишечника [97]. Кишечные клеточные ACE2 могут быть еще одной вирусной точкой входа для SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 проникает в организм человека главным образом через дыхательную систему, а также, очевидно, через кишечник и другие ткани. По всей вероятности, SARS-CoV-2 проникает в легкие и кишечник посредством расщепления протеазой TMPRSS2 ACE2 [78]. Если иммунная система не способна победить инфекцию, SARS-CoV-2 будет массово реплицироваться, занимать клеточный ACE2 и разрушать клетки пациента. Как следствие, система Ang II-AT₁ не может быть неактивной. Вместе с этим, функция кишечника разрушается, а воспаление обостряется. В результате манифестирует цитокиновый шторм, и в конечном итоге дыхательная система, сердечно-сосудистая система и другие органы утрачивают свои функции (рис. 10).

Клинические данные показали, что среди стационарных больных COVID-19 около 30% имеют основные заболевания. Эти пациенты имеют повышенный риск смерти. Наиболее распространенной была гипертония, за которой следовали СД и ишемическая болезнь сердца [26, 98]. Поскольку ось Ang II-AT₁ уже гиперактивна при этих заболеваниях [10, 99], SARS-CoV-2 еще больше снижает выработку функционального ACE2. Следовательно, у пациентов с этими основными заболеваниями гораздо легче развивается тяжелое течение болезни, быстро трансформирующееся в критическое состояние.

Как описано выше, сигнальный путь РААС включает в себя как ACE, который метаболизирует Ang I в Ang II, так и ACE2, который превращает Ang II в Ang-(1-7) [100]. В нормальной физиологии ACE2 расщепляет Ang II и в меньшей степени Ang I на более мелкие пептиды, Ang-(1-7) и Ang-(1-9) соответственно [100]. Ang II обладает как сосудосуживающими, так и воспалительными свойствами, которые уравновешиваются сосудорасширяющими и

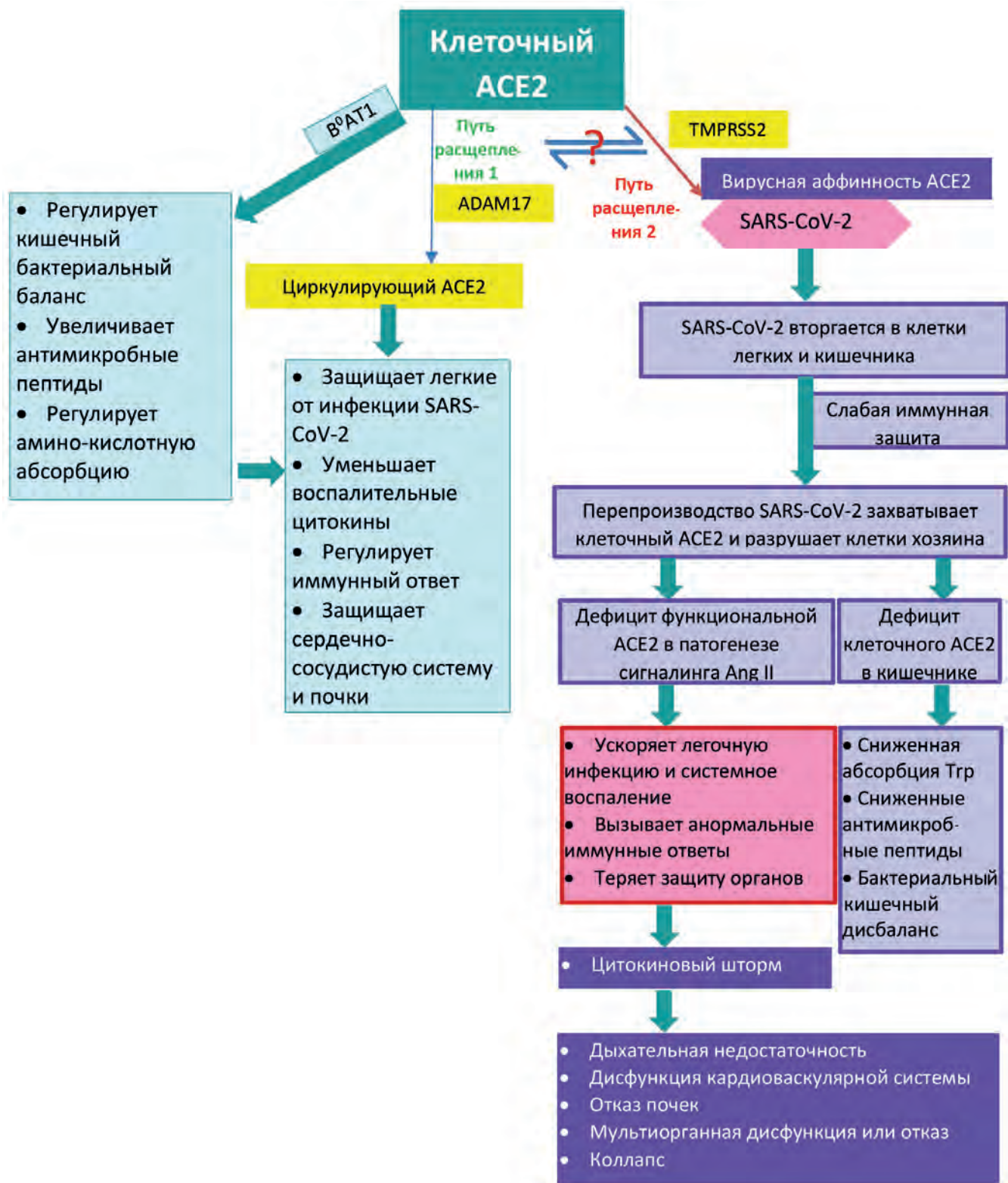


Рис. 10. Гипотеза участия ACE2 в патогенезе тяжелой и критической форм COVID-19 [78].

противовоспалительными свойствами Ang-(1-7) [100, 101]. Система ACE2/Ang-(1-7) играет важную противовоспалительную и антиоксидантную роль, защищая ткань легких от ОРДС. Показано, что соотношение активности ACE и ACE2, которые оба высоко экспрессируются в легких, влияет на оксигенацию легких и повреждение легких при ОРДС [100, 102, 103] (рис. 11).

Экспериментальные модели, следующие за эпидемией SARS-CoV, показали, что связывание белка Spike приводит к снижению экспрессии рецепторов ACE2 в легких, что позволяет предположить, что повреждение легких может быть опосредовано более высоким содержанием Ang II по сравнению с Ang-(1-7) [104]. Таким образом, рецептор ACE2, по-видимому, выполняет противоречивые роли, связанные с патофизиологией инфекции SARS-CoV-2: одну, где ACE2 облегчает заболевание в качестве сайта связывания SARS-CoV-2, и другую, где пониженная экспрессия ACE2 может способствовать тяжелому травматическому поражению легких после заражения [101]. Также показано, что ACE2 защищает и от смертельной инфекции птичьего гриппа А H5N1 [105]. По мнению некоторых авторов, экспрессия ACE2 снижается у пациентов с СД, возможно, вследствие гликирования, чем может быть объяснена повышенная предрасположенность к тяжелым повреждениям легких и манифестации ОРДС у больных СД на фоне COVID-19 [100, 106]. Как ни странно, даже сверхэкспрессия ACE2 будет контрпродуктивной у пациентов с COVID-19, поскольку, как на текущий момент установлено, SARS-CoV-2 использует ACE2 в качестве рецептора для проникновения в пневмоциты хозяина [107]. В этом заключается противоречивая роль ACEi и ARBs, широко применяемых при терапии осложнений СД. Экспрессия ACE2 заметно повышена у пациентов с СД и гипертонией, которые получают ACEi или ARBs, как адаптивный ответ для противодействия повышенным

уровням Ang II и Ang I. Таким образом, использование ACE2-стимулирующих препаратов будет способствовать проникновению SARS-CoV-2 в пневмоциты и, следовательно, может привести к более тяжелым и смертельным заболеваниям [28]. Вирус связывается с клетками через свой тримерный пик гликопротеин, что делает этот белок ключевой мишенью для потенциальной терапии и диагностики [107]. В экспериментальных исследованиях на мышах, которым вводили SARS-CoV Spike, отмечалось обострение острой легочной недостаточности, которая могла быть ослаблена путем блокирования ренин-ангиотензинового пути [104, 108]. Тем не менее ретроспективный анализ, выполненный у 112 пациентов с COVID-19 и ССЗ, не показал существенной разницы в суточных дозировках применявшихся лекарственных препаратов ACEi/ARBs между выжившими и не выжившими пациентами [109].

Подобно ACEi и ARBs, ибупрофен [110] и тиазолидиндионы [111] также могут приводить к повышению уровня АПФ2, что вызывает определенные опасения относительно безопасности этих препаратов у пациентов с COVID-19. Помимо прочего, в исследованиях на животных показано, что пиоглитазон и лираглутид также связаны с активацией ACE2 [28, 112]. К сожалению, ни одно из исследований не приняло во внимание применяемую базовую терапию COVID-19. Кроме того, недавно завершённое исследование показало, что тяжелобольные пациенты с COVID-19 имели более высокую распространенность гипокалиемии, вызванную почечной недостаточностью. Это может быть объяснено подавлением ACE2 после вирусного проникновения, что приводит к уменьшению деградации Ang II, повышенной секреции альдостерона и последующей повышенной потере калия с мочой. Предполагается, что ранняя нормализация уровня калия в сыворотке крови является предиктором хорошего прогноза

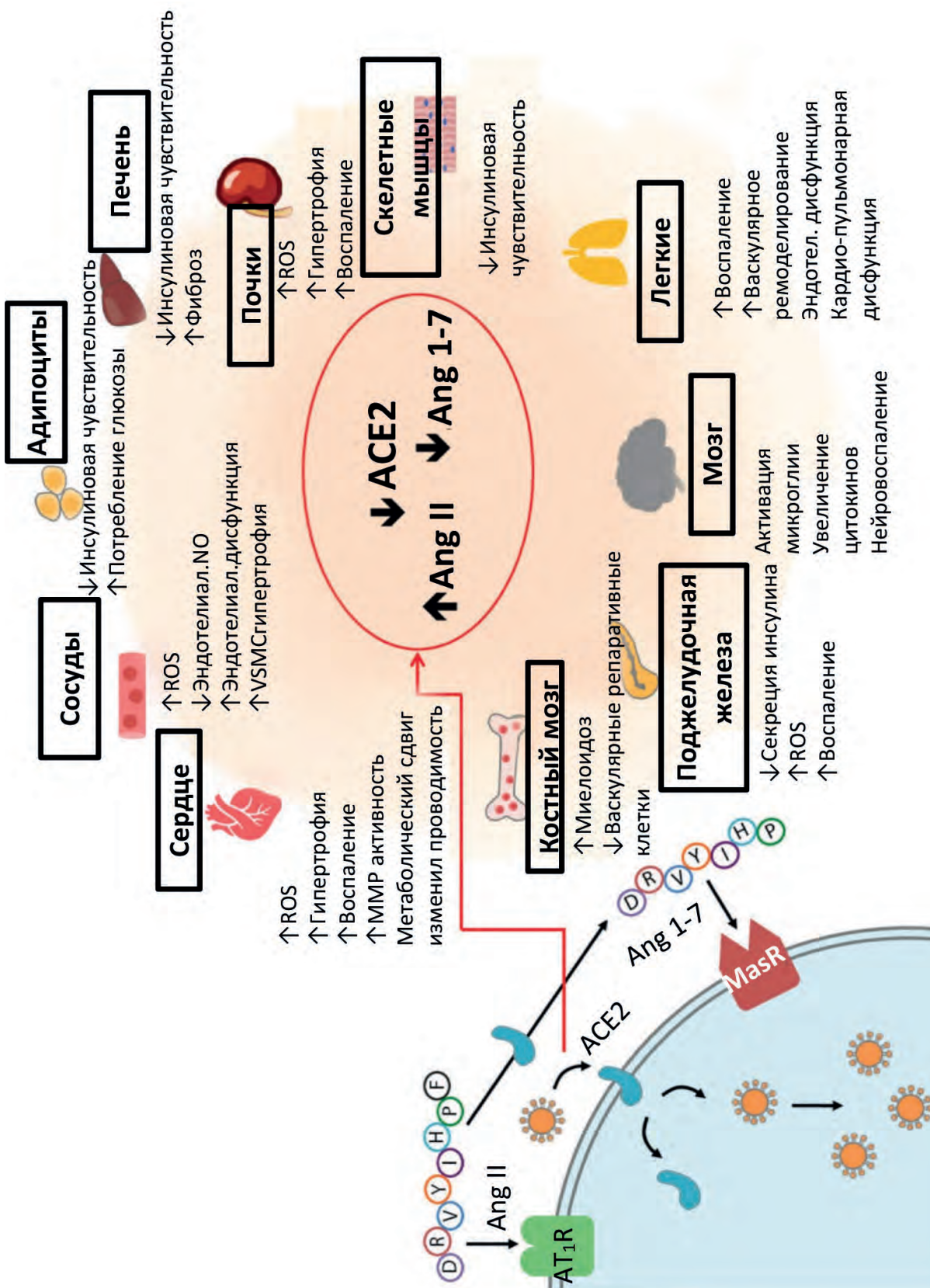


Рис. 11. Деструкция ACE2 усугубляет диабетические сердечно-сосудистые осложнения. Потеря функции ACE2 при СД повышает уровень Ang II и снижает уровни Ang-(1-7) как местно в тканях, так и системно. Повышенная передача сигналов Ang II/AT1R инициирует развитие множественных патологий в различных органах, повышая количество активных форм кислорода (АФК) и способствуя фиброзу, гипертрофии и воспалению, усугубляемым потерей защитных эффектов Ang-(1-7). Стимуляция Ang II также системно изменяет метаболические профили и модулирует чувствительность к инсулину в пораженных тканях [56].

при COVID-19 [113]. Таким образом, избыточная экспрессия ACE2, хотя и способствует проникновению SARS-CoV-2, не способна защитить от повреждения не только ткань легких, но и другие органы и системы, поскольку фермент деструктурируется вирусом, и запускается патологический каскад системных реакций, обусловленных поломкой РААС, что приводит к полиорганной дисфункции (рис. 12).

Хотя СД был связан с худшими исходами у пациентов с COVID-19, восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, очевидно, не выше у людей с СД. Согласно нескольким исследованиям, распространенность СД среди инфицированных вирусом COVID-19, примерно такая же, как в общей популяции [115, 116]. Мета-анализ 12 исследований, описывающих данные 2 108 китайских пациентов с COVID-19, показал 10,3% распространенность СД [116], что было аналогично общенациональной распространенности (10,9%), о которой сообщалось в 2013 году [117]. В итальянском исследовании, проведенном среди 146 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в Университетской больнице Падуи, выявлено такую же картину. Распространенность СД у этих пациентов составляла 8,9% (средний возраст 65,3 года), тогда как среди людей в возрасте 55-75 лет (средний возраст 65 лет) из того же региона в 2018 году она составляла 11,0% [118]. Хотя занижение данных может быть проблемой для рассмотрения, потенциальные биологические механизмы невозможно не учитывать.

Как ранее было установлено, ACE2 и дипептидилпептидаза-4 (DPP-4) являются рецепторами для проникновения коронавируса. В публикациях последних месяцев велась широкая дискуссия относительно возможности DPP-4 быть рецептором для COVID-19. В серии исследований высказано предположение, что DPP-4 является основным рецептором MERS-CoV, но не SARS-CoV-2, то есть не рецептором COVID-19 [2].

Фермент DPP4 представляет собой транс-мембранный гликопротеин II типа, экспрессирующийся во многих тканях, включая иммунные клетки. DPP-4 также известна как CD26, белок клеточной поверхности лимфоцитов, который играет важную роль в функционировании Т-клеток [119]. J. Liu et al. в исследовании иммунных характеристик COVID-19 показали, что у пациентов с тяжелым заболеванием были более высокие сывороточные уровни IL-6, IL-10, IL-2 и IFN- γ и меньшее количество нейтрофилов и Т-клеток (особенно CD8+Т-клеток), нежели у пациентов с легким течением заболевания, что свидетельствует о масштабном цитокиновом шторме в целом и Т-клеточном в частности [120]. Повышенная активность Т-клеток проявляется в повышении уровня Th17 и высокой цитотоксичности CD8+Т-клеток, что частично объясняет тяжелое иммунное повреждение легких, связанное с инфекцией COVID-19. DPP-4/CD26 присутствует и активна в легких и конститутивно экспрессируется фибробластами легких, где она оказывает пролиферативное действие [121]. DPP-4/CD26 также является маркером миграции и функциональной активации фибробластов, включая синтез коллагена и секрецию воспалительных цитокинов [121]. Воспалительные заболевания легких характеризуются высокими уровнями экспрессии DPP-4/CD26, которые могут усиливать воспалительный ответ и тяжесть повреждения легких [122, 123].

Хотя ее функции еще не полностью изучены, DPP-4 играет основную роль в метаболизме глюкозы и инсулина. DPP-4 разрушает инкретины, такие как глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, что в конечном итоге приводит к снижению секреции инсулина и нарушению метаболизма висцеральной жировой ткани. DPP-4 регулирует постпрандиальную гликемию посредством деградации GLP-1. Экспрессия DPP-4 выше в висцеральной жировой ткани и напрямую

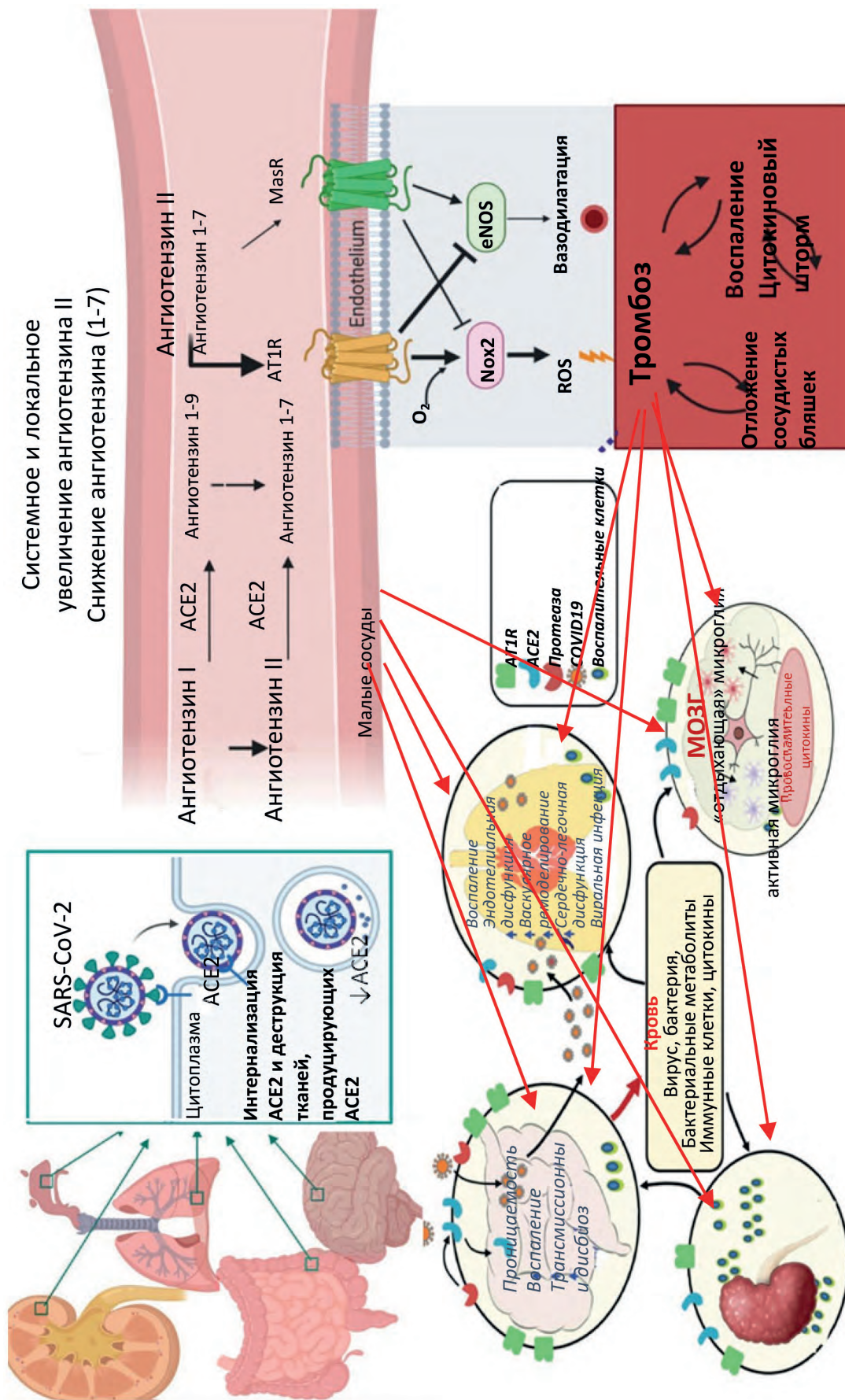


Рис. 12. Схема патологического каскада системных реакций, обусловленных поломкой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящей к общей полиорганной дисфункции [114].

коррелирует с воспалением адипоцитов и резистентностью к инсулину. DPP-4 также играет важную роль в иммунной регуляции, активируя Т-клетки, экспрессию CD86 и путь NF-κB. В своем аналитическом мартовском обзоре 2020 года Gianluca Iacobellis придерживается точки зрения, что DPP-4 усиливает воспаление при СД2 посредством каталитических и некаталитических механизмов, утверждая также, что ферментативная активность DPP-4 может влиять на функцию некоторых цитокинов, хемокинов и факторов роста [124]. Поскольку ингибиторы DPP-4 обычно применяются в лечении СД во всем мире, в ряде исследований прозвучало предположение о возможном использовании DPP-4 в качестве рецептора для SARS-CoV-2 и, соответственно, гипотетической возможности потенцирования ресурсного защитного действия ингибиторов DPP против COVID-19 [117]. D.J. Drucker в апрельской публикации 2020 года постулирует, что уровни GLP-1 и активность DPP-4 регулируются инфекцией и воспалением, и, в свою очередь, ингибиторы DPP-4 и агонисты рецептора GLP-1 также могут модулировать воспаление. Два рецепторных белка коронавируса, ACE2 и DPP-4, являются установленными преобразователями метаболических сигналов и путей, регулирующих воспаление, физиологию почек, сердечно-сосудистой системы и гомеостаз глюкозы. Автор резюмирует, что имеющиеся данные в настоящее время не подтверждают клинически значимых изменений маркеров иммунной функции после введения ингибиторов DPP-4 людям с СД2 или без него, на основании чего автор делает вывод, что DPP-4 не является рецептором SARS-CoV-2 и, соответственно, не может служить стартовой площадкой заболевания COVID-19 и, очевидно, DPP-4 является основным рецептором MERS-CoV. Также, заключает автор, недостаточно на сегодняшний день полновесных доказательств, чтобы рекомендовать лечение

ингибиторами DPP-4 пациентов с СД2 и COVID-19 [125].

COVID-19 и терапия диабета

Менеджмент СД диабета на сегодняшний день рассматривается как захватывающая путаница [126]. По данным ADA, люди с СД имеют более высокий уровень осложнений и смертности от COVID-19, поскольку СД изначально ассоциирован с нарушением иммунного ответа, что делает пациентов с СД более восприимчивыми к инфекциям. С другой стороны, считается, что гипергликемия у пациентов с СД может быть причиной дисфункции иммунного ответа, что приводит к неспособности контролировать распространение патогенных микроорганизмов и делает больных СД более восприимчивыми к инфекциям, что полностью согласуется с утверждением Ritesh Gupta, о том, что менеджмент СД предусматривает прежде всего хороший гликемический контроль при манифестации COVID-19 [127].

Из-за быстрого распространения COVID-19 сейчас ведутся серьезные дискуссии по ряду важных тем, связанных с оптимальными способами лечения больных СД во время пандемии COVID-19, включая восприимчивость к этой новой инфекции, тяжесть осложнений, а также роль препаратов, используемых для контроля гликемии [10, 129, 130].

СД ассоциируется с плохим прогнозом и при многих вирусных инфекциях, в том числе и при коронавирусной. Предлагаемые механизмы для этой очевидной ассоциации между COVID-19 и СД включают в себя многочисленные нарушения вплоть до полной поломки врожденной иммунной системы. Кроме того, ACEi и ARBs, широко используемые у людей с СД, являются связующим звеном между COVID-19 и СД. ACEi/ARBs приводит к усилению регуляции ACE2, который, как уже упоминалось выше, конститутивно экспрессируется в легких, сердце, кишечнике, почках и сосудистом эндотелии [131, 132]. Имеющиеся на данный

момент эпидемиологические данные по COVID-19 не подтверждают гипотезу о том, что пациенты с СД подвержены повышенному риску инфицирования в сравнении с общей популяцией [28, 131], и очевидно, что СД, особенно когда он плохо контролируется, подвергает больных высокой опасности смертельного исхода [27, 133, 134]. Следует еще раз подчеркнуть, что крайне важным элементом патогенеза является молекула, которая играет роль рецептора SARS-CoV-2, идентифицированная как ACE2 [40, 112]. Недавно было выдвинуто предположение, что SGLT-2i, GLP-1RA, пиоглитазон и даже инсулин могут вызывать избыточную экспрессию рецептора ACE2 [129, 135], что повышает риск развития у больных СД более серьезных последствий при заражении. Эта проблема имеет большое значение, поскольку сегодня утверждается, что оптимальный гликемический контроль при СД необходим, как никогда ранее [135, 136]. Когда вопрос о возможной индукции экспрессии ACE2 был поднят относительно использования ACEi или ARBs, несколько научных обществ, а также Европейское медицинское агентство (EMA) пояснили, что пока это является лишь гипотезой, исходящей из некоторых исследований *in vitro* и еще не подтвержденной какими-либо клиническими данными у людей, пораженных COVID-19, абсолютно неоправдано прекращать использование таких лекарств, которые очень эффективны в спасении жизни людей [124, 137]. В ряде последних публикаций утверждается, что подобные рекомендации срочно необходимо адаптировать и для применяемой антигипергликемической терапии [138]. Между тем, некоторые антигипергликемические препараты могут обладать побочными действиями при использовании [139]. Сейчас многими исследователями рассматриваются возможности пересмотра назначаемой сахароснижающей терапии пациентам с СД и COVID-19. Инсулин является безопасным выбором в большинстве случаев и остается

единственной терапией для людей с СД1 и может рассматриваться как превосходная альтернатива для людей с СД2, имеющих плохой гликемический контроль. Хотя и не сообщается о прямом воздействии на ACE2, показано, что лечение инсулином ослабляет почечную экспрессию ADAM-17 у диабетических мышей линии Akita [27, 133, 138]. В нормальной физиологии ADAM-17 расщепляет ACE2, тем самым инактивируя фермент. Повторяется ли это явление в пневмоцитах человека, неизвестно. Метформин и препараты сульфаниламочевин не взаимодействуют ни с ACE2, ни с ADAM-17 и могут быть безопасно продолжены при легком течении COVID-19. Напротив, в недавних публикациях показано, что пиоглитазон активизирует экспрессию ACE2 в чувствительных к инсулину тканях у крыс и снижает активность ADAM-17 в скелетных мышцах человека [116, 131, 140].

Эффективность терапии как GLP-1Ra, так и SGLT-2i для профилактики ССЗ и заболеваний почек у больных СД хорошо известна [141], что невероятно важно для сохранения хорошей функциональной активности сердечно-сосудистой и почечной систем, особенно во время пандемии. Люди с наличием ССЗ или почечных заболеваний имеют худший прогноз во время COVID-19 [26], поэтому представляется необходимым сохранить целостность и функциональность почечной и сердечно-сосудистой систем у людей с СД, которые могут быть затронуты инфекцией COVID-19. Хотя нет конкретных данных о применении ингибитора SGLT2 во время инфекции COVID-19, желательно не принимать их в острый период заболевания из-за повышенного риска дегидратации и диабетического кетоацидоза [142, 143]. Воспаление играет ключевую роль во время инфекции SARS-CoV-2 [144]. DPP4 экспрессируется во многих тканях, в том числе в дыхательных путях, что представляет потенциальную мишень для снижения тяжести COVID-19 у пациентов с СД, так как

является целью терапии на основе инкретинов, и это открыло дискуссию о том, могут ли ингибиторы DPP-4, используемые в настоящее время для лечения людей с СД2, быть эффективными у пациентов с СД и SARS-CoV-2 [124]. Некоторыми авторами высказывается предположение, что потенциальная противовоспалительная роль ингибиторов DPP-4 поднимает вопрос, может ли модуляция DPP-4 помочь компенсировать цитокин-опосредованные острые респираторные осложнения COVID-19 [137]. Ингибиторы DPP-4 связаны с низким риском гипогликемии и относительно безопасны. Ингибиторы DPP4, добавленные к базальному инсулину, улучшают гликемический контроль без увеличения риска гипогликемии даже среди госпитализированных пациентов [145]. Тем не менее, эти препараты несут меньшую терапевтическую пользу у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Хотя пациенты с легкими симптомами могут продолжать прием ингибиторов DPP-4, их необходимо исключать при острых тяжелых заболеваниях и заменять инсулином. Кроме того, следует подчеркнуть, что аналоги рецепторов GLP-1 на протяжении многих лет проявляли значительные противовоспалительные и антиадипогенные эффекты, снижая таким образом резистентность к инсулину [146, 147]. Эффект снижения воспалительного стресса и периферической резистентности к инсулину путем ослабления ассоциации с макрофагами посредством GLP-1-зависимой передачи сигналов и регулирования поляризации макрофагов M1/M2 был описан с ингибированием DPP4 и активацией GLP-1 [148]. Аналогичные данные о влиянии на воспаление также получены для SGLT-2i [149] и пиоглитазона [150]. Терапию агонистом рецептора GLP-1, вероятно, следует временно прекратить у пациентов с гемодинамической нестабильностью, почечной и желудочно-кишечной дисфункциями. Лечение GLP-1RA может вызывать желудочно-кишечные побочные эффекты,

сопровождающиеся гиповолемией и регургитацией [151]. Во время тяжелого течения COVID-19 при использовании препаратов сульфаниламочевин сложно контролировать уровень глюкозы в крови. Поэтому у таких пациентов препараты сульфаниламочевин следует заменять инсулином. Тиазолидиндионы, в частности, пиоглитазон, являются менее благоприятным вариантом для стационарного лечения тяжело больных пациентов из-за задержки жидкости и нарастающего системного отека. Они также противопоказаны пациентам с гемодинамической нестабильностью, печеночной или сердечной дисфункцией [152]. Нет четких доказательств рисков, связанных с продолжением приема аспирина. Хотя повреждение миокарда является хорошо известным серьезным проявлением COVID-19, острая ишемия миокарда четко не описана. Существуют серьезные опасения по поводу случаев достаточно быстрого и системного образования атеросклеротических бляшек и увеличения количества острых ишемических инсультов [153, 154]. До тех пор, пока не появятся дополнительные данные, было бы целесообразно продолжать прием аспирина у пациентов с легкой формой коронавирусной инфекции с показаниями для вторичной профилактики, если не выявлены конкретные индивидуальные проблемы, такие как желудочно-кишечные кровотечения. В настоящее время нет прямых доказательств за или против продолжения приема статинов у пациентов с СД и COVID-19. Имеются предварительные сообщения о повышенных уровнях ферментов печени и мышечных ферментов, ассоциированных с COVID-19, хотя тяжелые заболевания печени или рабдомиолиз не характерны для коронавирусной инфекции [155]. Поэтому сейчас постулируется персонализированная терапия пациентов с СД и COVID-19 с учетом показаний к терапии статинами, а также возможных лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами. Следовательно,

в ожидании конкретных клинических данных, безусловно, необходим баланс между потенциальными опасными эффектами применения в клинике некоторых лекарств, подтвержденными в основном экспериментальными данными, и доказанным воздействием препаратов на сердечно-сосудистую и почечную системы, а также их потенциалом противовоспалительного действия [130].

Анализируя клинический опыт терапии людей с СД во время этой пандемии, R. Pal и S.K. Bhadada подчеркнули, что противомаларийный препарат гидроксихлорохин использовался в качестве профилактики против COVID-19 во многих странах; тем не менее, в случае одновременного введения гидроксихлорохина вместе с другими антидиабетическими препаратами дозы сопутствующей терапии должны быть пересмотрены, особенно у пациентов с более высоким гипогликемическим риском [129]. Действительно, уже более 30 лет известно, что гидроксихлорохин обладает гипогликемическим эффектом, который может спровоцировать тяжелые эпизоды гипогликемии. G.D. Smith et al. в 1987 году описали значительное улучшение гликемических показателей у немногих пациентов с инсулиннезависимым СД, получавших гидроксихлорохин [156]. Это открытие было затем подтверждено A. Quatraro et al. в исследовании, опубликованном в 1990 году, в котором описывается СД2, который лечился инсулином или глибенкламидом в комбинации с гидроксихлорохином в течение 6 месяцев. Авторами было обнаружено значительное снижение HbA1c — на 3,3% по сравнению с плацебо и снижение доз инсулина на 30% [157]. На данный момент гидроксихлорохин в дозе 400 мг в сутки одобрен в ряде стран в качестве дополнительного антидиабетического препарата третьей линии после метформина и препаратов сульфаниламочевин у людей с СД2 [139]. Препарат действует путем повышения внутриклеточного рН, который ингибирует ферментативную

деградацию инсулина, что приводит к рециркуляции значительной части инсулина в активной форме. В соответствии с его иммуномодулирующими свойствами гидроксихлорохин также способен уменьшать секрецию провоспалительных цитокинов, особенно TNF- α и IL-6, тем самым снижать резистентность к инсулину. Интересно, что гидроксихлорохин эффективен против SARS-CoV-2 *in vitro* и снижает вирусную нагрузку у пациентов с COVID-19. Механизмы действия включают в себя нарушение связывания между клеточным ACE2 и шиповым вирусным белком SARS-CoV-2 путем повышения внутриклеточного/эндосомального рН, а также ингибирования презентации антигена, последующего подавления активации Т-клеток и гиперсекреции провоспалительных цитокинов, тем самым способствуя предотвращению цитокинового шторма [141]. Хотя воспаление связано с нарушением уровня глюкозы, основной механизм гипогликемического эффекта гидроксихлорохина все же остается до конца не выясненным [158]. Описано, что хлорохин увеличивает секреторный ответ С-пептида, потенциально отражая улучшенную функцию β -клеток поджелудочной железы [159]. Снижение внутриклеточной деградации инсулина и увеличение накопления инсулина также были определены как возможные эффекты гидроксихлорохина на экспериментальных моделях [160]. С учетом более ранних сообщений о влиянии хлорохина/гидроксихлорохина на метаболизм глюкозы рекомендовано соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с СД и COVID-19. Корректировка дозы пероральных противодиабетических препаратов и/или инсулина может быть необходима для предотвращения возможных гипогликемических событий [161].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют надежные исследования, проведенные у людей в период пандемии COVID-19 для изучения применения анти-

диабетических препаратов. Следовательно, в отсутствие убедительных доказательных преимуществ, как считают многие исследователи, невозможно рассматривать антигипергликемические препараты в приоритетной последовательности. Хороший гликемический контроль должен быть целью, независимо от того, какие лекарства используются. Однако, учитывая умеренное снижение уровня HbA1c и относительно хорошую переносимость, гидроксихлорохин может быть хорошим дополнительным лекарственным средством во время коронавирусной вспышки для пациентов с плохим гликемическим контролем. Наличие диабетической ретинопатии и кардиомиопатии является противопоказанием для назначения гидроксихлорохина. Следовательно, антигипергликемический эффект гидроксихлорохина заслуживает пристального изучения в дальнейших клинических исследованиях COVID-19 у больных с СД.

Существующие данные свидетельствуют, что инсулин по сравнению с другими препаратами, снижающими уровень глюкозы, используется в подавляющем числе случаев у госпитализированных пациентов. Также у госпитализированных пациентов предпочтительной стратегией лечения гипергликемии является подкожная инсулиновая терапия инсулином базального или промежуточного действия вместе с болюсным инсулином [162]. У таких пациентов могут быть оправданы менее агрессивные схемы введения инсулина, направленные на простую минимизацию глюкозурии, дегидратации и нарушений электролитного баланса. Хотя не существует строгих рекомендаций относительно режима инсулина для контроля гликемии у критически тяжелых пациентов, могут использоваться внутривенные инфузии инсулина и короткие или быстродействующие болюсы инсулина. При определении дозировки инсулина следует учитывать тяжесть заболевания, состояние питания, сопутствующие препараты и тенденцию

гликемических колебаний [163], т.е. у пациентов с СД1 с COVID-19 и гипергликемией важно контролировать уровень глюкозы и кетонов в крови, поддерживать гидратацию и продолжать терапию инсулином. На сегодняшний день разработаны рекомендации по лечению инфекций у пациентов с СД, и те же рекомендации распространяются на пациентов, у которых также диагностирован COVID-19. В целом пациенты с СД, особенно те, чье заболевание не контролируется или плохо контролируется, могут быть более восприимчивыми к инфекциям, возможно, потому, что гипергликемия может снижать иммунитет. Контроль уровня глюкозы является ключевым фактором, поскольку хороший контроль гликемии может способствовать снижению риска и тяжести инфекции. В ADA (Американская диабетическая ассоциация) сообщили, что в Китае люди с СД имеют более высокие показатели серьезных осложнений и смертности, чем люди с вирусом без СД. Однако есть несколько способов снизить этот риск. Согласно ADA, «если СД хорошо лечится, риск серьезного заболевания от COVID-19 примерно такой же, как и у населения в целом». СД, который не лечится должным образом, может увеличить риск связанных с ним осложнений, одним из которых может быть сердечная недостаточность — еще одно состояние, указанное CDC и ВОЗ как создающее более высокий риск серьезных осложнений от COVID-19. ADA постулирует, что вирусные инфекции, такие как новый коронавирус, усиливают воспаление, которое также манифестирует, когда уровень глюкозы в крови превышает целевой показатель, что еще больше повышает риск возникновения осложнений. В своих рекомендациях ADA также предупреждает, что пациенты должны «знать, что ацетаминофен (парацетамол) воздействует на точность измерения гликемии системами мониторинга уровня глюкозы (Dexcom G5, Medtronic Enlite и Guardian)», а в случае гипергликемии с лихорадкой у пациентов с СД1 следует

регулярно контролировать уровень глюкозы в крови и кетонурию — «для поддержания нормогликемии могут потребоваться более частые изменения в дозировке и коррекционный болюс». Люди с СД1 и СД2 имеют более высокий риск диабетического кетоацидоза при заболевании вирусной инфекцией. Если пациент с СД находится в состоянии диабетического кетоацидоза, это может затруднить предотвращение сепсиса и септического шока, которые, согласно ADA, «являются одними из наиболее серьезных осложнений, с которыми сталкиваются некоторые люди с COVID-19». По рекомендациям ADA, пациентам с СД с COVID-19, которые находятся в тяжелом состоянии, следует назначать инсулин, а пероральные сахароснижающие препараты, в частности метформин и ингибиторы SGLT2, следует отменять. Это стандартная тактика у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Метформин может повышать уровень молочной кислоты, а ингибиторы SGLT2 вызывают гиповолемию, угнетают метаболизм жиров и потенцируют ацидоз. Прекращается также введение аналогов глюкагоноподобного пептида 1, которые могут вызвать регургитацию, и пиоглитазона, терапия которыми сопровождается гиперволемией.

До настоящего времени ни одно лекарство или вакцина против SARS-CoV-2 не были официально одобрены для лечения COVID-19 [164]. Сейчас проводятся многочисленные клинические испытания для оценки безопасности и эффективности возможных альтернативных препаратов, включая ремдесивир, тоцилизумаб, лопинавир/ритонавир, рибавирин, интерферон, хлорохинин, арбидол и другие, которые достаточно широко использовались во всех странах с начала пандемии [165]. Однако унифицированного протокольного руководства по лечению COVID-19 у людей с СД не создано и к настоящему времени. Хотя ни для одного препарата нет надежных доказательств специфической противовирусной

эффективности или клинических результатов в лечении COVID-19, некоторые препараты используются на основании ограниченных клинических данных или проходят клинические испытания. Проблемы безопасности препаратов должны быть сопоставлены с их относительной пользой. На текущий момент есть определенные проблемы в отношении некоторых из этих препаратов, применяющихся у пациентов с СД.

Препараты для терапии COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом

Иммуномодуляторы

Синдром высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм») считается центральным в патогенезе быстрого ухудшения и стремительного нарастания полиорганной дисфункции у пациентов с COVID-19. Следовательно, иммуномодулирующие агенты постулируются как весьма эффективные.

Одним из фармакологических вариантов, актуальных для пациентов с СД, является **хлорохин/гидроксихлорохин**. Широко используемый для лечения малярии и аутоиммунных заболеваний, хлорохин также считается потенциальным противовирусным препаратом широкого спектра действия. Хотя эффективность и безопасность хлорохина для лечения COVID-19 остаются неясными, недавнее исследование показало, что препарат был очень эффективным в борьбе с инфекцией SARS-CoV-2 *in vitro*. В дополнение к его иммуномодулирующему и противовоспалительному эффекту хлорохин повышает эндосомный pH и препятствует гликированию клеточных рецепторов SARS-CoV, тем самым блокируя вирусную инфекцию [166]. Предварительные результаты, полученные при изучении более чем 100 историй болезней пациентов, включенных в китайское клиническое исследование, показали, что хлорохин сокращал сроки течения заболевания и снижал тяжесть клинической симптоматики двусторонней пневмонии без серьезных побочных эффектов [167]. В нескольких исследованиях

сообщалось, что гидроксихлорохин улучшает гликемический контроль у декомпенсированных, резистентных к базовой антидиабетической терапии пациентов с СД [158]. А. Cortegiani et al. в своих исследованиях замечают, что данные, постулирующие противовирусную эффективность хлорохина/гидроксихлорохина, ограничены экспериментальными исследованиями *in vitro* [168, 169]. На данный момент более 20 текущих рандомизированных клинических исследований, проводимых в разных странах мира, исследуют эффективность гидроксихлорохина (исследование «Солидарность» для гидроксихлорохина и ремдесивира, WHO, NCT04321616); несколько клинических исследований, проходящих в Китае [167, 168] и Университете Миннесоты (исследование PEP COVID-19: гидроксихлорохин для постконтактной профилактики и действенность превентивной терапии по отношению к COVID-19, NCT04308668). Существуют определенные проблемы безопасности для пациентов с СД, так как гипогликемия является известным неблагоприятным эффектом терапии хлорохином/гидроксихлорохином. Установлены следующие механизмы антигипергликемической активности хлорохина/гидроксихлорохина: снижение внутриклеточной деградации инсулина, увеличение опосредованного инсулином транспорта глюкозы и секреции инсулина, а также повышение чувствительности к инсулину [158]. Следовательно, по мнению многих исследователей, следует соблюдать особую осторожность при одновременном использовании этих препаратов с другими средствами, снижающими уровень глюкозы, что может повлечь необходимость снижения дозы препаратов. Пролонгация интервала QT и клинически значимые нарушения сердечного ритма являются крайне важными дозозависимыми побочными эффектами хлорохина/гидроксихлорохина. Риск выше у людей с уже существующими сердечными нарушениями, особенно с сопутствующей

ишемической болезнью сердца, поскольку на сегодняшний день установлено, что COVID-19 часто вызывает повреждение миокарда, увеличивая риск кардиологических осложнений [168].

Моноклональное антитело тоцилизумаб, или актерма, мощный иммунодепрессант, одобренный для терапии аутоиммунных заболеваний, включая тяжелый ревматоидный артрит, направлен на подавление гиперсекреции IL-6, который является одним из звеньев патофизиологического цикла цитокинового шторма. Препарат одобрен для лечения ревматоидного артрита. В некоторых центрах он используется не по назначению для лечения пациентов с COVID-19 и включен в ряд текущих испытаний по исследованию эффективности его применения у больных COVID-19.

Кортикостероиды

Влияние кортикостероидов на COVID-19 также изучается [165]. Тяжелое повреждение легочной ткани с последующей манифестацией ОРДС частично обусловлены мощным иммунным ответом. Хотя кортикостероиды подавляют воспаление легких, они также одновременно подавляют иммунитет [170]. Временное руководство ВОЗ по клинической курации пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на SARS-CoV-2 не рекомендует использование кортикостероидов вне клинических испытаний [171]. Учитывая системный гипергликемический эффект и серьезное влияние этих препаратов на иммунный ответ [172], следует соблюдать особую осторожность у пациентов с СД. Хотя кортикостероиды используются при лечении тяжелого ОРДС, данные об их использовании при ОРДС, вызванного вирусной пневмонией на сегодняшний день минимальны, и поэтому они не рекомендуются для рутинного применения при COVID-19 [173]. Место кортикостероидов в терапии больных с COVID-19 и СД активно изучается (NCT04273321). Поскольку при применении данных препаратов

у пациентов с СД гипергликемия может нарастать, может возникнуть необходимость в эскалации инсулиновой терапии [168]. В последние дни появились новые данные о применении дексаметазона у больных с тяжелой формой COVID-19, находящихся на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ). По словам главы ВОЗ, дексаметазон стал первым препаратом, показавшим «снижение смертности среди пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислородной терапии или в искусственной вентиляции легких». Для пациентов, подключенных к аппаратам ИВЛ, лечение дексаметазоном показало снижение смертности на одну треть, для пациентов, нуждающихся только в кислородной терапии – на одну пятую. При этом преимущество наблюдалось лишь у пациентов с атипичной пневмонией в тяжелой форме, действие дексаметазона на пациентов с более легкой формой заболевания не было столь эффективным. Таким образом, продемонстрированное снижение летальности на одну треть при использовании дексаметазона открывает определенные оптимистические перспективы в терапевтической стратегии курации пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции [174].

Противовирусные препараты

Ингибиторы вирусной репликации

РНК-вирус должен использовать механизм хозяина для трансляции РНК в белок. Геномы коронавирусов представляют собой последовательности нуклеотидов, которые клетки человека эффективно рассматривают как мРНК. Чтобы получить вирионы, вирус должен создать копию своего РНК-генома, используя вирусную РНК-зависимую полимеразу, и синтезировать все белки, необходимые для образования вириона, включая капсидные и спайковые белки.

Нуклеотидные аналоги

Общая цель нуклеотидных аналогов состоит в том, чтобы остановить репликацию новой вирусной РНК, не предоставляя

возможности инфицированным клеткам больных COVID-19 стать «производственными площадками» для дублирования новых вирионов. Аналоги нуклеотидов осуществляют это путем включения основания в реплицирующую цепь, от которой вирусная РНК-полимераза не может эффективно осуществлять дублирование.

Препарат ремдесивир, который первоначально испытывался у заболевших лихорадкой Эбола, сейчас проверяют на эффективность для лечения COVID-19. Ранее было обнаружено, что ремдесивир не эффективен при лихорадке Эбола, но в лабораторных исследованиях он показывал действенность в подавлении роста коронавирусов тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS). Согласно сообщению, опубликованному в журнале Nature, ремдесивир предотвращает заражение клеток человека SARS-CoV-2 *in vitro*. Ранее FDA (США) одобрило использование ремдесивира только для сострадательного использования, т.е. для пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19. Сейчас 5 клинических испытаний в Китае и США оценивают, может ли ремдесивир уменьшить риск осложнений или сократить сроки течения заболевания у пациентов с COVID-19. В настоящий момент FDA разрешило экстренное использование ремдесивира, который, хотя и не влияет на снижение летальности, однако значительно сокращает сроки течения заболевания у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания [175]. В настоящее время проводятся дальнейшие исследования для оценки эффективности ремдесивира у пациентов с COVID-19 и СД, а также у пациентов с мультиморбидностью.

Противовирусный препарат фавипиравир или авиган разработанный Fujifilm Toyama Chemical в Японии, ранее продемонстрировал многообещающие результаты в лечении COVID-19 от легкой до умеренной степени. Использовался в Японии для

лечения гриппа. Ранее был одобрен в качестве экспериментального средства лечения COVID-19. Препарат, вероятно, сокращает продолжительность действия вируса, а также улучшает состояние легких у пациентов с COVID-19. На сегодняшний день клиническая эффективность препарата продолжает исследоваться.

Ингибиторы протеазы

Ингибиторы протеазы препятствуют образованию новых вирионов инфицированными клетками, связывая и инактивируя вирусные протеазы, чтобы остановить репликацию вируса.

Лопинавир-ритонавир. Скрининговое исследование продемонстрировало, что лечение лопинавиром-ритонавиром (Abbvie) и рибавирином снижает смертность и ОРДС по сравнению с терапией одним рибавирином [176]. Ритонавир добавляют к лопинавиру в качестве фармакокинетического усилителя [177]. Ритонавир является мощным ингибитором цитохрома CYP 3A4, фермента, который инактивирует лопинавир. Ранний опыт лечения SARS-CoV-2 данными препаратами продемонстрировал более короткие сроки выздоровления в серии случаев из 10 госпитализированных пациентов [178]. Однако в более крупных рандомизированных исследованиях с участием 99 испытуемых и 100 контрольных пациентов не было показано разницы во времени наступления клинического улучшения при использовании данных препаратов. В настоящий момент клинические исследования эффективности препаратов у больных с коронавирусной инфекцией продолжаются [178].

Ингибирование активности трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2)

M. Hoffman et al. [53] недавно продемонстрировали, что начальное пиковое праймирование спайк-белка TMPRSS2 необходимо для проникновения и распространения COVID-19 посредством взаимодействия с рецептором ACE2. Показано, что ингибитор TMPRSS2 камостата мезилат, одобренный

в Японии для лечения некоторых заболеваний, блокирует активность TMPRSS2 [179], и поэтому является интересным кандидатом в препараты от COVID-19.

Вакцина

Целью вакцины является развитие длительного иммунитета. В настоящее время проводятся испытания новых препаратов как кандидатов на применение их в качестве вакцины *in vivo* и I фазы для оценки безопасности и иммунного ответа.

S-тример относится к вакцине, созданной для имитации спайкового белка, который связывается с ACE2 в альвеолярных клетках для инициации проникновения вируса. Спайковый белок является привлекательной мишенью, поскольку он инициирует иммунный ответ. Спайковый белок SARS-CoV-2 связывается с ACE2 примерно в десять раз сильнее, чем спайковый белок SARS-CoV [107]. Постоянные мутации также создают потребность в новых терапевтических средствах. Ожидается, что кандидат на вакцину против S-тримера вскоре будет испытан в доклинических исследованиях.

Вакцины нуклеиновых кислот. ДНК-вакцины работают, включая плазмиды ДНК, которые кодируют антигены, в клетки-хозяина. Это генерирует клеточный и гуморальный антигенспецифический иммунитет, позволяя пациенту запустить иммунный ответ на вирусное инфицирование COVID-19 [180, 181].

INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals, Inc.) представляет собой ДНК-вакцину, которая кодирует спайковый белок SARS-CoV-2 и доставляется внутривенно [182]. Фаза 1 клинического испытания INO-4800 началась в начале апреля [182]. Исследования CELLECTRA, нацеленные на определение безопасности и переносимости ДНК-вакцины, не выявили серьезных нежелательных явлений при применении данной вакцины [183]. Животные, получившие вакцину, активно продуцировали антитела и Т-клетки против вируса [184].

мРНК вакцины инициируют продукцию антигенов, но, в отличие от ДНК-вакцин, не могут интегрироваться в геном хозяина, снижая риск мутаций [185]. Попадая в цитозоль, мРНК-вакцины направляют выработку антигена, а затем быстро разлагаются. Компания Moderna Therapeutics объявила, что запустила испытание мРНК-1273. Вакцина мРНК-1273 представляет собой новую инкапсулированную в липидную наночастицу вакцину на основе мРНК, которая кодирует стабилизированную перед префузией форму белка шипа [186]. Префузионная форма идентифицируется как пространственная конформация белка шипа, прежде чем он вступит в связь с ACE2. Антитела против префузионной формы могут предотвратить проникновение вируса, а также уменьшить распространение вирионов.

Антибиотики

Азитромицин представляет собой макролидный антибиотик, используемый для ингибирования синтеза бактериального белка путем связывания с субъединицей бактериальной рибосомы. Он также используется для лечения обострений хронических обструктивных болезней легких и реактивных заболеваний дыхательных путей. Это второе использование может отражать модулирующее действие азитромицина на иммунные клетки. Он уменьшает высвобождение респираторно-синцитиального вируса (RSV) за счет уменьшения передачи сигналов интерферона *in vivo* и ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов в гладких мышцах дыхательных путей и эпителиальных клетках [187]. В проспективном исследовании, проводимом во Франции с участием 22 пациентов, отмечено, что комбинация 600 мг гидроксихлорохина и азитромицина (500 мг в первый день и затем 250 мг каждый день в течение следующих 4 дней) снижала вирусную нагрузку более эффективно, чем один гидроксихлорохин [188].

Основным побочным действием азитромицина является пролонгация интервала

QT, приводящая к нарушениям сердечного ритма [189]. В одном когортном исследовании 5-дневный курс азитромицина приводил к почти трехкратному увеличению смертности по причине сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с клиническими исследованиями других видов антибиотиков [190], хотя последующее когортное исследование [191] и мета-анализ проспективных рандомизированных контролируемых исследований не выявили повышенного риска смерти [192].

Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и ибупрофен

Многие авторы, как уже упоминалось выше, высказывают опасение, что ACEi и ARBs могут повышать восприимчивость к SARS-CoV-2 [58]. Лозартан — это универсальный гипотензивный препарат, который, как надеются некоторые ученые, может помочь пациентам с COVID-19. Университет Миннесоты инициировал два клинических испытания с использованием этого лекарства. Первое оценит способность лозартана предотвращать полиорганную недостаточность у пациентов, госпитализированных с пневмонией COVID-19. А другое — может ли препарат способствовать более легкому течению заболевания и, соответственно, уменьшению необходимости госпитализации. Лозартан действует, блокируя рецептор, который ангиотензин II использует для проникновения в клетки и повышения кровяного давления. А коронавирус SARS-CoV-2 связывается с рецептором ACE2, поэтому считается, что поскольку лозартан может блокировать эти рецепторы, он также может предотвратить заражение вирусом клеток. С другой стороны, в статье, опубликованной в Lancet, говорится, что обычные лекарства от гипертонии, такие как ACEi и ARBs, в том числе и лозартан, могут стимулировать организм вырабатывать больше ACE2, тем самым увеличивая способность вируса проникать в клетки, что подтверждает недавнее исследование

355 пациентов с COVID-19 в Италии, в котором показано, что три четверти умерших страдали гипертонией, и авторы предполагают, что это одна из причин их повышенной восприимчивости. ACEi могут увеличивать экспрессию ACE2 в тканях человека [58], потенциально создавая больше сайтов связывания для SARS-CoV-2. Рецепторсвязывающий домен SARS-CoV-2 обладает высокой аффинностью к ACE2. Однако было показано, что ACEi снижают проникновение вируса за счет конкурентного ингибирования связывания белка спайка с ACE2 *in vitro* [64]. Места взаимодействия между ACE2 и COVID-19 были идентифицированы на молекулярном уровне. Таким образом, на места этого взаимодействия можно нацелить антитела или небольшие молекулы. Одним из перспективных направлений в подавлении коронавирусной инфекции на сегодняшний день также считается введение сверхрастворимых форм ACE2. В исследованиях на мышах продемонстрировано, что COVID-19 подавляет белок ACE2 (но не ACE), связывая его спайк-протеин, что способствует тяжелому повреждению легких [104]. Это свидетельствует, что избыток ACE2 может конкурентно связываться с COVID-19 не только для нейтрализации вируса, но и для сохранения клеточной активности ACE2, которая негативно регулирует ренин-ангиотензиновую систему, защищая легкие от повреждения. Таким образом, лечение растворимой формой ACE2 может выполнять двойную роль: замедление проникновения вируса в клетки и защита легких от повреждения. Наконец, как демонстрируют недавние исследования, альвеолярные клетки, инфицированные коронавирусом, экспрессируют на своей поверхности меньше ACE2, чем нормальные клетки *in vitro*. Снижение экспрессии ACE2 у неинфицированных мышей провоцирует острое повреждение легких, гистологически сходное с тем, которое наблюдается при SARS, т.е. можно предположить, что

интактная форма ACE2 выполняет защитную роль для легочной ткани [104].

Многие авторы пытаются интерпретировать эти результаты с целью построения предположения, что те пациенты, которые принимают ACEi, могут извлечь выгоду от его прекращения, в то время как те, кто их не принимает, могут извлечь выгоду из начала терапии этими препаратами. В настоящее время, однако, не существует прямых клинических доказательств какого-либо влияния ACEi на клиническую траекторию курации пациентов с COVID-19. Ретроспективное исследование, проведенное в Ухане, Китай, идентифицировало гипертонию, СД и цереброваскулярные заболевания как плохие прогностические факторы, но не выделило относительный риск, связанный с приемом ACEi [193]. Худший результат, полученный в этом исследовании у пациентов с ACEi, может отражать в целом тенденцию к фатальным исходам у больных с множественными сопутствующими заболеваниями. Ни один пациент не должен внезапно прекращать прием ACEi, кроме как по указанию врача. Кровяное давление быстро повышается в течение первых 48 часов после прекращения приема ACEi [194], что может спровоцировать декомпенсацию с возникновением гипертонических кризов и последующим развитием острого отека легких. Многими исследователями выдвигается гипотеза, что применение ACEi и ARBs повышает предрасположенность к COVID-19, и высказывается гипотеза блокады рецепторов ACE2 или предотвращения связывания с ними COVID-19 при помощи других средств в качестве инновационного подхода, который можно использовать для создания нового препарата, который должен снизить смертность среди лиц, затронутых вирусом. Другими авторами выдвигается предположение, что ССЗ, а не иммунодефицит, являются важнейшими факторами риска COVID-19. Пациенты с ССЗ, по-видимому, подвергаются более высокому риску развития



Рис. 13. Стадии COVID-19 и препараты для используемой терапии [199, 200].

инфекции COVID-19. Одна из возможных причин может быть следующей: пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, СД2, патология сердца и почек, могут иметь показания к применению ACEi и ARBs. Возможна ли связь между этими наблюдениями? Повышается ли экспрессия рецепторов ACE2 в клетках-мишенях вируса за счет использования ACEi и ARBs и, следовательно, выше ли риск тяжелого течения у человека? Если бы это было так, было бы возможно уменьшить риск летальных исходов COVID-19 у многих пациентов, временно заменив эти препараты. Нужны быстрые эпидемиологические и доклинические исследования,

чтобы прояснить эту взаимосвязь. Для жесткой рекомендации прекращения приема этих препаратов данных на сегодняшний день критически недостаточно. В связи с тем, что ACEi и ARBs являются важными компонентами лечения у миллионов пациентов с артериальной гипертензией и другими ССЗ, Американский колледж кардиологов, Американская ассоциация кардиологов и Американское общество по сердечной недостаточности опубликовали 17 марта 2020 года совместное заявление. В нем подчеркивается, что на данный момент нет никаких серьезных доказательств наличия каких-либо специфических эффектов от приема ACEi и ARBs у пациентов с ССЗ, заболевших

COVID-19. Не следует отменять препараты из этих групп, если они были назначены пациентам до возникновения вирусной инфекции.

В том же исследовании говорилось, что ибупрофен увеличивает экспрессию рецептора ACE2, но не было получено подтверждений этому предположению. Ни ВОЗ [195, 196], ни FDA не рекомендуют отменять ибупрофен для симптоматического лечения COVID-19 [197].

Реконвалесцентная плазма

Под реконвалесцентной плазмой понимают объединенную плазму или иммуноглобулины, полученные от пациентов, которые были инфицированы и затем вылечились. У десяти пациентов, серопозитивных к SARS-CoV-2 и гипоксических, но не интубированных, одна доза 200 мл реконвалесцентной плазмы приводила к заметному снижению вирусной нагрузки и улучшению оксигенации [198]. В настоящее время реконвалесцентная плазма широко применяется для терапии пациентов с COVID-19.

К настоящему времени нет данных об оптимальном лечении пациентов с СД, инфицированных SARS-CoV-2, а также больных с COVID-19, у которых развивается гликемическая декомпенсация. Ни один из представленных препаратов не оказался глобально доминирующим в терапевтической стратегии для терапии всех категорий пациентов с COVID-19. В настоящий момент значимый терапевтический эффект при использовании всех вышеперечисленных препаратов получен лишь для дексаметазона, который применялся у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Тщательный мониторинг уровня глюкозы и анализ взаимодействия лекарственных препаратов могут профилактировать ухудшение клинической симптоматики и снизить риски неблагоприятных исходов (рис. 13).

Хотя гипергликемия обычно является основной проблемой в этом контексте, не следует игнорировать возможность

возникновения гипогликемических эпизодов в результате взаимодействия медикаментозного лечения вирусного заболевания и антидиабетической терапии типичных метаболических нарушений. Индивидуальные терапевтические стратегии и оптимальные цели контроля глюкозы должны быть сформулированы на основании тяжести заболевания, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений, связанных с СД, с учетом возраста пациентов и наличием других отягощающих факторов. Совместная работа междисциплинарной команды, включающей инфекционистов, эндокринологов, пульмонологов, психологов, диетологов и специалистов по реабилитации, может быть крайне необходимой в течение длительных периодов госпитализации и восстановления пациентов, перенесших тяжелую коронавирусную инфекцию. СД и другие сопутствующие заболевания являются важными предикторами тяжелого течения и высокой смертности у пациентов с COVID-19 [201]. На сегодняшний день необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы обеспечить лучшее понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе связи между COVID-19 и СД, для осуществления эффективного терапевтического прорыва как в лечебных стратегиях, так и в медикаментозных тактиках, нацеленных на предотвращение коронавирусной инфекции у пациентов с СД.

Список использованной литературы

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
2. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019 Jan 14;11(1), pii: E59.
3. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it 2020 [31.03.2020].
4. Ceccarelli M, Berretta M, Venanzi Rullo E, Nunnari G, Cacopardo B. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVi-

- rus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Mar;24(5):2781-3.
5. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) 2020 [31.03.2020]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
 6. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020 [18.06.2020]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
 7. Covid-19 Coronavirus pandemic www.worldometers.info/coronavirus/.
 8. Центр громадського здоров'я МОЗ України: <https://phc.org.ua>
 9. Wu Z, McGoogan JM. 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.* 2020;323(13):1239-42.
 10. Guan W, Ni Z, Hu Yu, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28;382:1708-20.
 11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7.
 12. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Feb 19.
 13. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108142.
 14. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):577-82.
 15. Centers for disease control and prevention. Symptoms of coronavirus 2020 [cited 31/03/2020]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>.
 16. Jalava K. First respiratory transmitted food borne outbreak? *Int J Hyg Environ Health.* 2020 May;226:113490.
 17. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11.
 18. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang, QZ, Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020 Mar 17;9(1):29.
 19. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1564-7.
 20. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations 2020 [30/03/2020]. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
 21. Zou L, Ruan, F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1177-9.
 22. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 19. pii: S1473-3099(20):30232-2.
 23. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-1.
 24. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 26. pii: ciaa330
 25. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Diseases.* 2020 Apr; 20(4):425–34.
 26. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.
 27. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, 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.* 2020 May;94:91-5.
 28. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8(4): e21.
 29. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020 May;109(5):531-8.
 30. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020 Mar 23;323(18):1775-6.
 31. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, 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.* 2020 Apr;162:108072.
 32. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Feb;4(2):148-58.
 33. McDonald HI, Nitsch D, Millett ER, Sinclair A, Thomas SL. 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. *Diabet Med.* 2014 May;31(5):606-14.
 34. Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. *Diabetes Metab J.* 2019 Jun;43(3):319-41.
 35. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? - A mini-review. *Gerontology.* 2013; 59(2):99-104.
 36. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Gissi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infect Dis.* 2019 Nov 12;19(1):964.
 37. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006 Jun; 23(6):623-8.

38. Banik GR, Alqahtani AS, Booy R, Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Viral Sin.* 2016 Feb;31(1):81-4.
39. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 3. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0198/cclm-2020-0198.xml.
40. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr; 162: 108132.
41. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci.* 2016 Feb;351(2):201-11.
42. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999 Dec; 26(3-4): 259-65.
43. Neurath MF. Covid-19 and immunomodulation in IBD. *Gut.* 2020;0:1-8.
44. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):575-84.
45. Ilyas R, Wallis R, Sailleux EJ, Townsend P, Zehnder D, Tan BK, et al. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus. *Immunobiology.* 2011 Jan-Feb;216(1-2):126-31.
46. Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur Respir J.* 1997 Aug;10(8):1850-8.
47. Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J.* 1989 Jan;2(1):14-9.
48. Dunn EJ, Grant PJ. Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome. *Curr Mol Med.* 2005 May;5(3):323-32.
49. Ranganath Muniyappa, Sriram Gubbi. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318: E736-41.
50. Li J, Fan JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 Coronavirus disease. *J Clin Translat Hepatol.* 2020;8(1):13-7.
51. 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.* 2020 Apr;5(4):562-9.
52. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 Nov 27;426(6965):450-4.
53. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16; 181(2): 271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
54. Sommerstein R. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ.* 2020:368.
55. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EN, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005 May 16; 111: 2605-10.
56. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. 2020;126:1456-74.
57. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010 Sep;47(3):193-9.
58. Tucker ME. ESC Says Continue Hypertension Meds Despite COVID-19 Concern. *Medscape [Internet].* 2020 Mar 16.
59. Christopher H, Manaf Z, Stock E, Ghamande S, Arroli-ga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018 Oct; 31(4): 419-23.
60. Mortensen EM, Pugh MJ, Copeland LA, Restrepo MI, Cornell JE, Anzueto A, Pugh JA. Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J.* 2008 Mar;31(3):611-7.
61. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med.* 2016 Apr 19;164(8):542-52.
62. Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, Espevik T, Yee G, Vage-los R, et al. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Dec;34(7):2061-7.
63. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 May;17(5):259-260.
64. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020 Mar 4.
65. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203: 631-7.
66. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Koziaradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002; 417: 822-8.
67. Feng Y, Yue X, Xia H, Bindom SM, Hickman PJ, Filipeanu CM, 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.* 2008; 102: 729-36.
68. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, Thornhill P, Par-kin ET, Smith AI, 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.* 2005; 280: 30113-9.
69. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. 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.* 2014; 88: 1293-307.
70. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Take-da M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the

- transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol.* 2010; 84: 12658–64.
71. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol.* 2011; 85: 873–82.
 72. Glowacka I, Bertram S, Herzog P, Pfefferle S, Steffen I, Muench MO, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J Virol.* 2010; 84: 1198–205.
 73. Matsuyama S, Ujike M, Morikawa S, Tashiro M, Taguchi F. Protease-mediated enhancement of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 12543–7.
 74. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, Kawase M, Saito S, Takayama I, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117: 7001–3.
 75. Jacquinet E, Rao NV, Rao GV, Zhengming W, Albertine KH, Hoidal JR. Cloning and characterization of the cDNA and gene for human epitheliasin. *Eur J Biochem.* 2001; 268: 2687–99.
 76. Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD, et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res.* 1999; 59: 4180–4.
 77. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020.
 78. 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.* 2020;12:491.
 79. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000; 87: E1–E9.
 80. Turner AJ, Tipnis SR, Guy JL, Rice G, Hooper NM. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallopeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002; 80:346–53.
 81. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2002; 277:14838–43.
 82. Benter IF, Yousif MH, Dhaunsi GS, Kaur J, Chappell MC, Diz DI. Angiotensin-(1-7) prevents activation of NADPH oxidase and renal vascular dysfunction in diabetic hypertensive rats. *Am J Nephrol.* 2008; 28:25–33.
 83. El-Hashim AZ, Renno WM, Raghupathy R, Abduo HT, Akhtar S, Benter IF. Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF- κ Bdependent pathways. *Br J Pharmacol.* 2012;166: 1964–76.
 84. Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension.* 2014; 63(6):1138–47.
 85. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14): 8258–63.
 86. Chamsi-Pasha MA, Shao Z, Tang WH. Angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2014; 11(1):58–63.
 87. Rice GI, Jones AL, Grant PJ, Carter AM, Turner AJ, Hooper NM. Circulating activities of angiotensin-converting enzyme, its homolog, angiotensin-converting enzyme 2, and neprilysin in a family study. *Hypertension.* 2006;48(5):914–20.
 88. Anguiano L, Riera M, Pascual J, Valdivielso JM, Barrios C, Betriu A, et al. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(7):1176–85. doi:10.1093/ndt/gfv025;
 89. Wang G, Lai FM, Kwan BC, Lai KB, Chow KM, Li PK, Szeto CC. Expression of ACE and ACE2 in patients with hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34(3):141–9.
 90. Gilbert A, Liu J, Cheng G, An C, Deo K, Gorret AM, Qin X. A review of urinary angiotensin converting enzyme 2 in diabetes and diabetic nephropathy. *Biochem Med.* 2019;29(1):010501.
 91. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: New roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2010; 2(7):247–57.
 92. Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science.* 2009;325(5940):612–6.
 93. Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, Koitka A, Sheehy K, Bernardi S, et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ Res.* 2010;107(7):888–97.
 94. Alghamri MS, Weir NM, Anstadt MP, Elased KM, Gurlley SB, Morris M. Enhanced angiotensin II-induced cardiac and aortic remodeling in ACE2 knockout mice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013; 18(2):138–51.
 95. Rodrigues PTR, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL, Simoes-E-Silva AC. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis: Evidence from basic and clinical research. *Curr. Drug Targets.* 2017;18(11):1301–13.
 96. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487(7408):477–81.
 97. Jando J, Camargo SMR, Herzog B, Verrey F. Expression and regulation of the neutral amino acid transporter B0AT1 in rat small intestine. *PLoS ONE.* 2017;12(9):e0184845.
 98. Hsueh WA, Wyne K. Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension. *J Clin Hypertens.* 2011;13(4):224–37.
 99. Munger MA. Use of angiotensin receptor blockers in cardiovascular protection: Current evidence and future directions. *P T.* 2011 Jan, 36(1), 22–40.
 100. Tikellis C, Thomas MC. 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.
 101. AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: Insights from cardiovascular aging science. *JAMA Cardiol.* 2020.

102. Kiely DG, Cargill RI, Wheeldon NM, Coutie WJ, Lipworth BJ. Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res.* 1997;33:201-8.
103. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436:112-6.
104. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005 Aug;11(8):875-9.
105. Zou Z, Yan Y, Shu Y, Gao R, Sun Y, Li X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun.* 2014 May 6;5:3594.
106. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019. *Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med [Internet].* 2020.
107. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 Mar 13;367(6483):1260-3.
108. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 July-August; 14(4): 513-7.
109. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020 Mar 2;48(0):E004.
110. Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology.* 2015;131(2):97-106.
111. Zhang W, Li C, Liu B, Wu R, Zou N, Xu YZ, et al. Pioglitazone upregulates hepatic angiotensin converting enzyme 2 expression in rats with steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2013 Nov-Dec;12(6):892-900.
112. Romani-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, González-Matías LC, Vigo E, Mallo F. Activation of the GLP-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.* 2015 Oct;156(10):3559-69.
113. Dong C, Li X, Song Qifa, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS).* 2020.
114. Magro C, Mulvey J, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020 Apr 15.
115. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020.
116. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020 Mar 28 : 1-3.
117. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA.* 2017 Jun 27;317(24): 2515-23.
118. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Jan 3;30(1):84-91.
119. Pinheiro M, Pinheiro J, Pinheiro F, Pinheiro M, Pinheiro M. Editorial – COVID-19 pandemic: is it time to learn about DPP-4/CD26? *CellR4* 2020; 8: e2835.
120. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020 Apr 18: 102763.
121. Anderluh M, Kocic G, Tomovic K, Kocic H, Smelcerovic A. DPP-4 inhibition: A novel therapeutic approach to the treatment of pulmonary hypertension? *Pharmacol Ther.* 2019 Sep;201:1-7.
122. Nieto-Fontarigo JJ, González-Barcala FJ, San José E, Arias P, Nogueira M, Salgado FJ. CD26 and asthma: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56(2):139-60.
123. Shiobara T, Chibana K, Watanabe T, Arai R, Horigane Y, Nakamura Y, 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.* 2016;17: 28.
124. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108125.
125. Drucker DJ. 'Insufficient evidence' to recommend DPP-IV inhibitor treatment in type 2 diabetes with COVID-19. *Endocr Rev.* 2020.
126. Ceriello A. Management of diabetes today: An exciting confusion. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr 17;162:108129.
127. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May-Jun;14(3):211-2.
128. Matthew C Riddle, John B Buse, Paul W Franks, William C Knowler, Robert E Ratner, Elizabeth Selvin, et al. COVID-19 in people with diabetes: Urgently needed lessons from early reports. *Diabetes Care* 2020 May; dci200024.
129. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr 10; 108146.
130. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care* 2020 May; dc200660.
131. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Investig.* 2020 Mar 28 : 1-3.
132. Gupta R, Hussain A, Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur J Clin Nutr.* 2020.
133. Salem ESB, Grobe N, Elased KM. Insulin treatment attenuates renal ADAM17 and ACE2 shedding in diabetic Akita mice. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2014; 306: F629-39.
134. Tripathy D, Daniele G, Fiorentino TV, Perez-Cadena Z, Chavez-Velasquez A, Kamath S, et al. Pioglitazone improves glucose metabolism and modulates skeletal muscle

- TIMP-3–TACE dyad in type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic study. *Diabetologia*. 2013; 56(10): 2153-63.
135. Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Yokota T, et al. SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2017 May 18;18(5):1083.
 136. Klonoff DC, Umpierrez GE. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. 2020 Apr 7: 154224. \
 137. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>.
 138. Ceriello A, Stoian AP, Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr 17: 108151.
 139. Stoian AP, Banerjee Y, Rizvi AA, Rizzo M. Diabetes and the COVID-19 pandemic: how insights from recent experience might guide future management. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 May; 18(4):173–5.
 140. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 6;323(16):1574-81.
 141. Prattichizzo F, La Sala L, Rydén L, Marx N, Ferrini M, Valensi P, Ceriello A. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Dec;26(2 suppl):73–80.
 142. Wilding J, Fernando K, Milne N, Evans M, Ali A, Bain S, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes management: key evidence and implications for clinical practice. *Diabetes Ther*. 2018 Oct; 9(5): 1757–73.
 143. Meyer EJ, Gabb G, Jesudason D. SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a South Australian clinical case series and Australian spontaneous adverse event notifications. *Diabetes Care*. 2018 Apr;41(4):e47-9.
 144. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020.
 145. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Barranco RJ, Umpierrez GE. Safety and efficacy of DPP4 inhibitor and basal insulin in type 2 diabetes: an updated review and challenging clinical scenarios. *Diabetes Ther*. 2018; 9(5):1775–89.
 146. Rizzo M, Nikolic D, Banach M, Patti AM, Montalto G, Rizvi AA. Incretin-based therapies, glucometabolic health and endovascular inflammation. *Curr Pharm Des*. 2014;20(31):4953–60.
 147. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, Mannina C, Montalto G, McAdams BS, Cosentino F. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: Potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Sep;1864(9 Pt B):2814-21.
 148. He J, Yuan G, Cheng F, Zhang J, Guo X. Mast cell and M1 macrophage infiltration and local pro-inflammatory factors were attenuated with incretin-based therapies in obesity-related glomerulopathy. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017 Sep;15(7):344-53.
 149. Amin EF, Rifaai RA, Abdel-Latif RG. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. 2020 Feb 18.
 150. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(1):14-26.
 151. Deane AM, Horowitz M Comment. Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):e40-1.
 152. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, 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*. 2012 Jun; 35(6): 1364-79.
 153. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, LaracyJ, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12; 75(18): 2352-71.
 154. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN*. 2020 Jan.
 155. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;5(6):529-30.
 156. Smith GD, Amos TA, Mahler R, Peters TJ. Effect of chloroquine on insulin and glucose homeostasis in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6570):465-7.
 157. Quattraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ceriello A, Guigliano D. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med*. 1990;112(9):678-81.
 158. Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B, Solomon DH. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3569-73.
 159. Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas—a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;55(3):209-19.
 160. Emami J, Pasutto FM, Mercer JR, Jamali F. Inhibition of insulin metabolism by hydroxychloroquine and its enantiomers in cytosolic fraction of liver homogenates from healthy and diabetic rats. *Life Sci*. 1999;64(5):325-35.
 161. Penlioglou T, Papachristou S, Papanas N. COVID-19 and diabetes mellitus: May old anti-diabetic agents become the new philosopher's stone? *Diabetes Ther*. 2020; 11: 1195–7.
 162. Mendez CE, Umpierrez GE. Pharmacotherapy for hyperglycemia in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Spectr*. 2014 Aug; 27(3):180–8.
 163. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1119-31.
 164. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob agents chemother*. 2020;AAC.00483-20.
 165. World Health Organization. Overview of the types/classes of candidate therapeutics 2020 [28.03.2020]. <https://>

- www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1.
166. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020(3); 30: 269–71.
 167. 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.* 2020;14(1):72–3.
 168. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020 May 14;1-13.
 169. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020 Jun;57:279-83.
 170. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-5.
 171. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance, 13 March 2020 Geneva2020 [28.03.2020].
 172. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009 Jun;15(5):469-74.
 173. Anesi GL, Manaker S, Finlay G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care issues. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-issues?>
 174. World Health Organization. WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients <https://www.who.int/news-room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients> [16.06.2020].
 175. FDA (2020) Remdesivir: EUA letter of authorisation. Published 1 May 2020. <https://www.fda.gov/media/137564/download>.
 176. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004 Mar;59(3):252-6.
 177. Hull MW, Montaner JSG. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann Med.* 2011 Aug;43(5): 375-88.
 178. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, 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 Mar 12.
 179. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-99.
 180. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, Agudelo J, Carrion R Jr, Nunneley JW, et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res.* 2015;116:76–84.
 181. Liu MA. DNA Vaccines. *J Intern Med.* 2003;253(4):402-10.
 182. Inovio Accelerates Timeline for COVID-19 DNA Vaccine INO-4800. Inovio Pharmaceuticals, Inc [Internet]. 2020 Mar 3.
 183. Schommer NN, Nguyen J, Yung BS, Schultheis K, Muthumani K, Weiner DB, et al. Active immunoprophylaxis and vaccine augmentations mediated by a novel plasmid DNA formulation. *Hum Gene Ther.* 2019 Apr;30(4):523–33.
 184. Diehl MC, Lee JC, Daniels SE, Tebas P, Khan AS, Giffear M, et al. Tolerability of intramuscular and intradermal delivery by CELLECTRA® adaptive constant current electroporation device in healthy volunteers. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Oct;9(10):2246–52.
 185. Callaway E. Coronavirus vaccines: five key questions as trials begin. *Nature.* 2020 Mar;579(7800):481.
 186. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Apr;17(4):261–79.
 187. Hodgson J. The pandemic pipeline. *Nat Biotechnol.* 2020 Mar 20; 38(5): 523-32.
 188. Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014 Aug;143(2):225–45.
 189. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20: 105949.
 190. Goldstein EJC, Owens Jr RC, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: point of interest. *Clin Infect Dis.* 2006 Dec 15;43(12):1603–11.
 191. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012 May 17;366(20):1881–90.
 192. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2013 May 2;368(18):1704–12.
 193. Baker WL, Couch KA. Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Apr 15;64(8):830–6.
 194. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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.* 2020 May;8(5):475-81.
 195. Vaur L, Bobrie G, Dutrey-Dupagne C, Dubroca I, Vaisse B, D'Yvoire MB, et al. Short-term effects of withdrawing angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on home self-measured blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1998 Feb;11(2):165–73.
 196. World Health Organization (WHO) 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. <https://t.co/n39DFt2amF>” / Twitter [Internet].
 197. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. FDA [Internet]. 2020 Mar 19.
 198. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Apr 28;117(17):9490-6.
 199. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020 Mar 20.

200. Popov D. Treatment of covid-19 infection. A rationale for current and future pharmacological approach. *EC Pulmonol Respir Medicine*. 2020;9(4):38-58.
201. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *NEJM*. 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2018688.

(Надійшла до редакції 18.06.2020 р.)

Сучасні погляди на патогенетичні аспекти та стратегії лікування хворих на цукровий діабет із COVID-19

В.І. Цимбалюк¹, М.Д. Тронько², В.В. Попова²

¹Національна академія медичних наук України

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме

Пандемія коронавірусу — тяжкого гострого респіраторного синдрому SARS-CoV2 — COVID-19 — диктує невідкладну необхідність вивчення та глибокого фундаментального розуміння загальної патофізіології нового захворювання, що потенційно визначає вибір терапевтичної стратегії у хворих на цукровий діабет (ЦД), уражених коронавірусною інфекцією. З огляду на швидке поширення COVID-19 із маніфестацією тяжкого гострого респіраторного синдрому наразі у світовому науковому співтоваристві ведуться серйозні дебати з низки актуальних тем, пов'язаних з оптимальними способами лікування пацієнтів із ЦД під час коронавірусної пандемії, включаючи проблеми сприйнятливості до цієї нової інфекції, наявності коморбідної патології, тяжкості перебігу захворювання, ризиків розвитку ускладнень і летальності, а також ролі лікарських препаратів, що використовуються для контролю глікемії. Наявні на даний момент епідеміологічні дані щодо COVID-19 не підтверджують гіпотезу, що пацієнти із ЦД мають підвищений ризик інфікування порівняно із загальною популяцією хворих на COVID-19. Наразі встановлено, що декомпенсований ЦД є незалежним чинником, що обтяжує перебіг коронавірусної інфекції та достовірно підвищує ризик фатального результату захворювання. Наші знання про нову коронавірусну інфекцію збільшуються з кожним днем, і уроки, отримані від цієї пандемії в різних країнах, є вкрай важливими та дуже цінними для визначення найліпшого підходу в боротьбі з цією хворобою. Отже, існує наукова та клінічна необхідність отримання нових даних про методи лікування, що застосовуються до теперішнього часу в пацієнтів із ЦД і COVID-19, для з'ясування їх ефективності та вибору оптимального виду терапевтичної стратегії для забезпечення менш тяжкого перебігу та ліпшого прогнозу захворювання. В даному огляді представлено коротке резюме загальних характеристик COVID-19, а також на підставі літературних даних дано аналітичну характеристику зв'язку між цим новим інфекційним захворюванням і ЦД, аби сприяти ліпшому розумінню патогенетичних і клінічних аспектів даного патологічного тандему, а також вибору найбільш ефективних терапевтичних стратегій лікування пацієнтів із COVID-19 і ЦД.

нетичних і клінічних аспектів даного патологічного тандему, а також вибору найбільш ефективних терапевтичних стратегій лікування пацієнтів із COVID-19 і ЦД.

Ключові слова: COVID-19, цукровий діабет.

Modern views on the pathogenetic aspects and treatment strategies of patients with diabetes mellitus and COVID-19

V.I. Tsybalyuk¹, M.D. Tronko², V.V. Popova²

¹National Academy of Medical Sciences of Ukraine

²SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine»

Abstract

The pandemic of coronavirus, a severe acute respiratory syndrome SARS-CoV2 — COVID-19, necessitates the urgent need for the study and deep-seated fundamental understanding of the general pathophysiology of a new disease that potentially determines the choice of therapeutic strategy for patients with diabetes mellitus affected by coronavirus infection. Given the rapid prevalence of COVID-19 with the manifestation of severe acute respiratory syndrome, there is currently a serious debate in the world scientific community on a number of topical issues related to the most optimal methods for treating patients with diabetes during the coronavirus pandemic, including the susceptibility to this new infection, the presence of comorbid pathology, the severity of the disease, the risks of complications and mortality, as well as the role of drugs used to control glycemia. The current epidemiological data for COVID-19 do not support the hypothesis that patients with diabetes are at increased risk of infection compared with the general population of patients with COVID-19. To date, it has been established that decompensated diabetes mellitus is an independent factor aggravating the course of coronavirus infection and significantly increasing the risks of a fatal outcome of the disease. Our knowledge of a new coronavirus infection is growing day by day, and the lessons learned from this pandemic in different countries are extremely important and very valuable in determining the best approach to fight this disease. Thus, there is a scientific and clinical need to obtain new data on the treatment methods used so far in patients with diabetes mellitus infected with COVID-19 to determine their effectiveness and choose the most optimal type of therapeutic strategy to ensure a less severe course and a better prognosis of the disease. This review provides a brief summary of the general characteristics of COVID-19, as well as an analysis of the relationship between this new infectious disease and diabetes mellitus based on literature to help better understand the pathogenetic and clinical aspects of this pathological tandem, as well as select the most effective therapeutic strategies for treating patients with COVID-19 and diabetes.

Keywords: COVID-19, diabetes mellitus.

- Міжнародна акредитація
- 20 балів до освітнього портфоліо

Група компаній
ME
МедЕксперт

Увага!
до 01.06.2020 — вигідна
вартість участі

ANTIBIOTIC RESISTANCE



3rd INTERNATIONAL CONGRESS

14–15 Листопада, 2020
КИЇВ, ВЕЛИКА ЖИТОМИРСЬКА, 33, CHAMBER PLAZA

ВИГІДНО Базова/Інтерн	ПРИВАБЛИВО Базова/Інтерн	СТАНДАРТ Базова/Інтерн	ВСТИГНУ! Базова/Інтерн
2000/1000 грн	2500/1500 грн	3500/2500 грн	4000/3000 грн
до 01.06.2020	до 01.09.2020	до 01.11.2020	з 01.11.2020

КУПИТИ КВИТОК

ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM

- Міжнародна акредитація
- 10 балів до освітнього портфоліо

Група компаній
ME
МедЕксперт

Увага!
За умови реєстрації
до 01.09.2020 —
вартість участі 300 грн



WORLD THROMBOSIS DAY

IV Науково-практична конференція, присвячена WORLD THROMBOSIS DAY
**«Тромбопрофілактика в Україні.
Сучасні світові тенденції»**

8 жовтня 2020 року
м. Київ, вул. Антоновича, 52, конференц-хол «ДЕПО»

Запланована одночасна робота трьох залів:

Зал №1
Кардіологи
Неврологи
Сімейні лікарі

Зал №2
Хірурги
Акушери-гінекологи
Анестезіологи

Зал №3
Робота кабінету
діагностики стану
серцево-судинної системи


Секція молодих вчених:

Молоді спеціалісти до 35 років мають змогу подати свої роботи для участі у конференції в якості доповідача.

Детальні умови участі на сайті wtd-ukraine.org

Увага конкурс!!!

Запрошуємо до участі у конкурсі на кращий відеоролик на тему профілактики тромбозу.

За версією глядачів у мережі Facebook буде визначено двох переможців, що наберуть найбільшу кількість  Like

Кожен з переможців отримає «weekend на двох» від Travel-партнера.

Детальна інформація на сайті wtd-ukraine.org

TRAVEL ПАРТНЕР

DINADIS[®]
Travel
Партнер
One Step Ahead

WTD-UKRAINE.ORG



XIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2020

26-27 березня 2020 року

м.Київ

**«Президент Готель»
вул.Госпітальна, 12**

22 травня 2020 року

м.Чернівці

**Готель «Буковина»
вул.Головна, 141**

16 вересня 2020 року

м.Дніпро

**КДЦ «Менора»
вул.Шолом-Алейхема, 4/26**

15 жовтня 2020 року

м.Одеса

**ОК «Одеса»
Гагарінське Плато, 5**

22 жовтня 2020 року

м.Запоріжжя

**«Славутич Арена»
вул.В.Лобановського, 21**

20 листопада 2020 року

м.Харків

**«Прем'єр Палац Готель Харків»
пр.Незалежності, 2**

Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
м.Київ, вул.С.Петлюри, 13/135, оф.23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua



29-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (M) Лівобережна



VIII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



LABExpo

Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



**International
Dental
Forum**

VI Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори:

PREMIER

In partnership
with ITE



Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2020

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool

НовоРapid®

#1 в світі

серед швидкодіючих
інсулінів за кількістю
призначень¹



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НОВОРАПІД® ФЛЕКСПЕН® (NOVORAPID® FLEXPEN®)

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.08.2011 №461. Реєстраційне посвідчення № UA/4863/01/01. **Склад:** діюча речовина: інсулін аспарт; 1 мл розчину містить 100 ОД (100 ОД відповідає 600 нмоль) інсуліну аспарт (рДНК), що еквівалентно 3,5 мг; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, метакрезол, цинку хлорид, натрію хлорид, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсулін та аналоги для ін'єкцій швидкої дії. **Код АТХ** A10A B05. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. **Противказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Дози. Дозування лікарського засобу НовоРapid® ФлексПен® індивідуальне і визначається лікарем відповідно до потреб хворого. НовоРapid® ФлексПен® зазвичай використовують у комбінації з препаратами інсуліну середньої тривалості дії або тривалої дії, які вводять як мінімум 1 раз на добу. Для досягнення оптимального контролю глікемії рекомендується моніторинг глюкози крові та корекція дози інсуліну. Індивідуальна потреба в інсуліні у дорослих та дітей звичайно становить від 0,5 до 1,0 ОД/кг/добу. При базально-болусному режимі лікування 50-70 % потреби в інсуліні задовольняється препаратом НовоРapid® ФлексПен®, а решта – інсулінами

середньої тривалості дії чи тривалої дії. Корекція дози може бути необхідна у пацієнтів при підвищеному фізичному навантаженні, зміні дієти або протягом супутніх захворювань. Через швидкий початок дії НовоРapid® ФлексПен® слід вводити безпосередньо перед прийомом їжі або одразу після прийому їжі при необхідності. У зв'язку з короткою тривалістю дії застосування препарату НовоРapid® ФлексПен® має менший ризик спричинення нічних епізодів гіпоглікемії. **Побічні реакції.** За частотою реакції розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (частоту неможливо визначити за наявними даними). **Порушення з боку імунної системи** Кропив'янка, висипання, еритема – нечасто. Анафілактичні реакції – дуже рідко. **Порушення з боку харчування та обміну речовин** Гіпоглікемія – дуже часто. **Порушення з боку нервової системи** Периферичні нейропатії (болючі нейропатії) – рідко. **Порушення з боку органів зору** Порушення рефракції – нечасто. **Діабетична ретинопатія** – нечасто. **Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини** Ліподистрофія – нечасто. **Генералізовані порушення і реакції в місцях ін'єкцій** Реакції в місці ін'єкції – нечасто. Набряк – нечасто. **Термін придатності.** 2,5 року. Після першого відкриття препарат можна застосовувати (у разі зберігання при температурі не вище 30°C) протягом 4 тижнів. **Умови зберігання.** До початку використання: зберігати у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С (не надто близько до морозильної камери). Не заморозувати. **При використанні:** не слід зберігати у

холодильнику. Зберігати при кімнатній температурі (не вище 30 °С) до 4 тижнів. Для захисту від дії світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком, коли шприц-ручку не використовують. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Дата останнього перегляду: 14.11.2019

Посилання: 1. За даними власних розрахунків Novo Nordisk, що базуються на інформації з бази даних IQVIA Novo Nordisk SAP/BO Insulin bolus market only; A10C1 Measure: patient lives 1996-2019; Measure: MU/patients MAT 03.2019.

* Ново Нордиск®

** НовоРapid® (інсулін аспарт)

*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсунівська, 13-15.
Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua



Novo Rapid®**
(insulin aspart)