



Влияние сахароснижающих препаратов на течение COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Я.А. Эль-Тарави, Э.С. Рассадина, В.С. Кузенкова, Т.С. Кокорина, А.И. Дзарасова, Э.Т. Рогава, И.А. Кузина, Н.С. Мартиросян✉, Н.А. Петунина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉narinarine@list.ru

Аннотация

Сахарный диабет (СД) и гипергликемия являются независимыми факторами риска заболеваемости, тяжелого течения и неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции. В статье рассмотрены особенности течения COVID-19 у пациентов с СД. Хроническая гипергликемия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, повышением экспрессии провоспалительных цитокинов, состоянием гиперкоагуляции, что усугубляет течение вирусной инфекции. COVID-19, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском манифестации СД, вирус SARS-CoV-2 может действовать как потенциально триггерный агент. Все еще остается ряд нерешенных вопросов, в частности, может ли вирус вызывать манифестацию особого типа диабета. Не менее актуальным является вопрос оптимальной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19. Сахароснижающая терапия, влияя на различные звенья патогенеза СД и снижая уровень гликемии, потенциально может снизить риски осложнений и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с СД.

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

Для цитирования: Эль-Тарави Я.А., Рассадина Э.С., Кузенкова В.С. и др. Влияние сахароснижающих препаратов на течение COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 27–36. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00253

Impact of hypoglycemic drugs on the course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus

Yasmin Ahmed Ali El-Taravi, Emiliya S. Rassadina, Valeriya S. Kuzenkova, Tatiana S. Kokorina, Alina I. Dzarasova, Ella T. Rogava, Irina A. Kuzina, Narine S. Martirosyan✉, Nina A. Petunina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉narinarine@list.ru

Abstract

Diabetes mellitus and hyperglycemia are independent risk factors for morbidity, severe course, and adverse outcomes of a novel coronavirus infection. The article discusses the features of the course of COVID-19 in patients with diabetes. Chronic hyperglycemia is associated with endothelial dysfunction, increased expression of pro-inflammatory cytokines, and a hypercoagulable state that aggravates the course of a viral infection. In turn, COVID-19 is associated with an increased risk of manifestation of diabetes mellitus, the SARS-CoV-2 virus can act as a potential trigger agent. There are still a number of unresolved questions, in particular, whether the virus can cause the manifestation of a special type of diabetes. No less relevant is the issue of optimal hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes and COVID-19. Hypoglycemic therapy, by influencing various links in the pathogenesis of diabetes mellitus and lowering the level of glycemia, can potentially reduce the risks of complications and severe course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, COVID-19, hypoglycemic therapy.

For citation: El-Taravi Ya.A., Rassadina E.S., Kuzenkova N.S. et al. Impact of hypoglycemic drugs on the course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 27–36. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00253

Введение

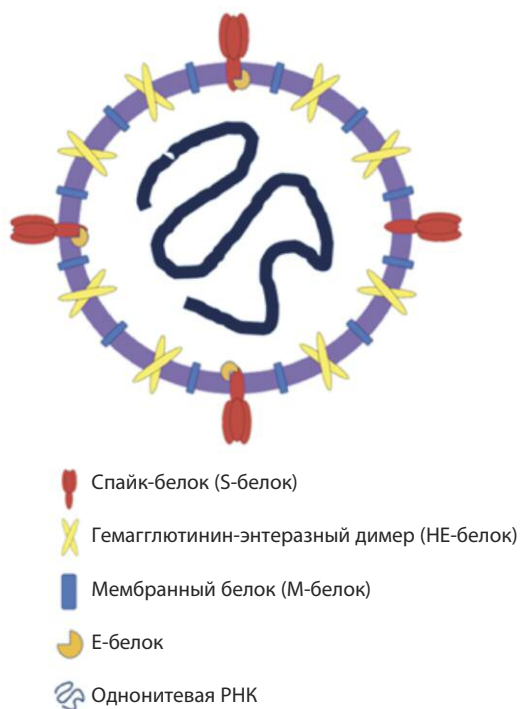
Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2 и впервые зарегистрированная в Ухане (Китай) в декабре 2019 г., к моменту данной публикации насчитывает более 880 млн случаев. Пациенты с сахарным диабетом (СД) в анамнезе (преимущественно пациенты, склонные к гипергликемии) подвержены более высокому риску тяжелого течения COVID-19 и смерти [1]. Кроме того, гипергликемия и связанные с ней поздние осложнения СД (сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ, хроническая болезнь почек – ХБП, синдром диабетической стопы и пр.) также увеличивают смертность от COVID-19 [2]. Пандемия коронави-

русной инфекции COVID-19 представляет серьезную опасность для пациентов с любым типом СД, поэтому понимание базовых аспектов патофизиологической связи СД и коронавирусной инфекции важно для подбора оптимальной тактики лечения этой группы пациентов. Именно это и стало целью данной обзорной работы.

SARS-CoV-2 – одноцепочечный (+)РНК-вирус, содержащий в составе оболочки различные белки генерации S, HE, M, E (рис. 1) [3]. Вирус проникает в клетки человека при помощи S-белка – гликопротеина, связывающегося с рецепторным аппаратом на поверхности различных клеток организма человека.

Рис. 1. Схематичная структура вируса SARS-CoV-2 (авторский рисунок).

Fig. 1. Scheme of the SARS-CoV-2 structure [original picture].



Известно, что патогенез коронавирусной инфекции, хорошо описанный в работе S. Sarkar и соавт. [3], тесно связан с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) на уровне реализации ангиотензинов (рис. 2). Так, ангиотензин I (Анг I) под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II (Анг II). Тот, в свою очередь, действует на клетки через ангиотензиновый рецептор 1-го типа,

вызывая вазоконстрикцию, оказывая провоспалительный эффект и вызывая фиброз тканей. Его нейтрализация осуществляется через АПФ2, конвертирующий Анг II в Анг (1-7). У последнего эффекты, противоположные эффектам Анг II: Анг II через рецептор MasR оказывает вазодилатирующий и противовоспалительный эффекты, уменьшает фиброз тканей.

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки через АПФ2 при помощи совместно с ним экспрессируемой трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (ТМСП2Т). АПФ2, связанный с коронавирусом, не может выполнять свою функцию нейтрализации Анг II, что ведет к усилению вазоконстрикции, провоспалительного эффекта, пролиферации клеток и фиброзу тканей. Также вирус, проникая в клетку, влияет на экспрессию ряда генов и ускоряет созревание других поступающих вместе с ним вирусных частиц.

Ключевая связь АПФ2, SARS-CoV-2 и СД состоит в уровне экспрессии первого в различных тканях. Так, АПФ2 и ТМСП2Т высоко экспрессируются в эндокринных клетках поджелудочной железы [4]. Таким образом, поджелудочная железа рассматривается как одна из мишеней для COVID-19, а дисбаланс в работе β -клеток значительно ухудшает течение болезни. Возможная схема патогенеза коронавирусной инфекции у пациентов с СД представлена на рис. 3 [5]. Инфекция COVID-19 приводит к увеличению содержания провоспалительных цитокинов и токсичных метаболитов в крови, изменению активности НК-клеток и связанного с ним интерферона гамма (ИФН- γ), увеличению проницаемости сосудов в тканях. Активация иммунитета и провоспалительных цитокинов у ряда пациентов приводит к «цитокиновому шторму» и полиорганной недостаточности, сопровождающей тяжелое течение болезни. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 увеличивает выработку актив-

Рис. 2. Схематичный механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетки и его воздействие через РААС (адаптировано из [2]).

Fig. 2. Scheme of the mechanism underlying the SARS-CoV-2 entry and its impact through the RAAS (adapted from [2]).

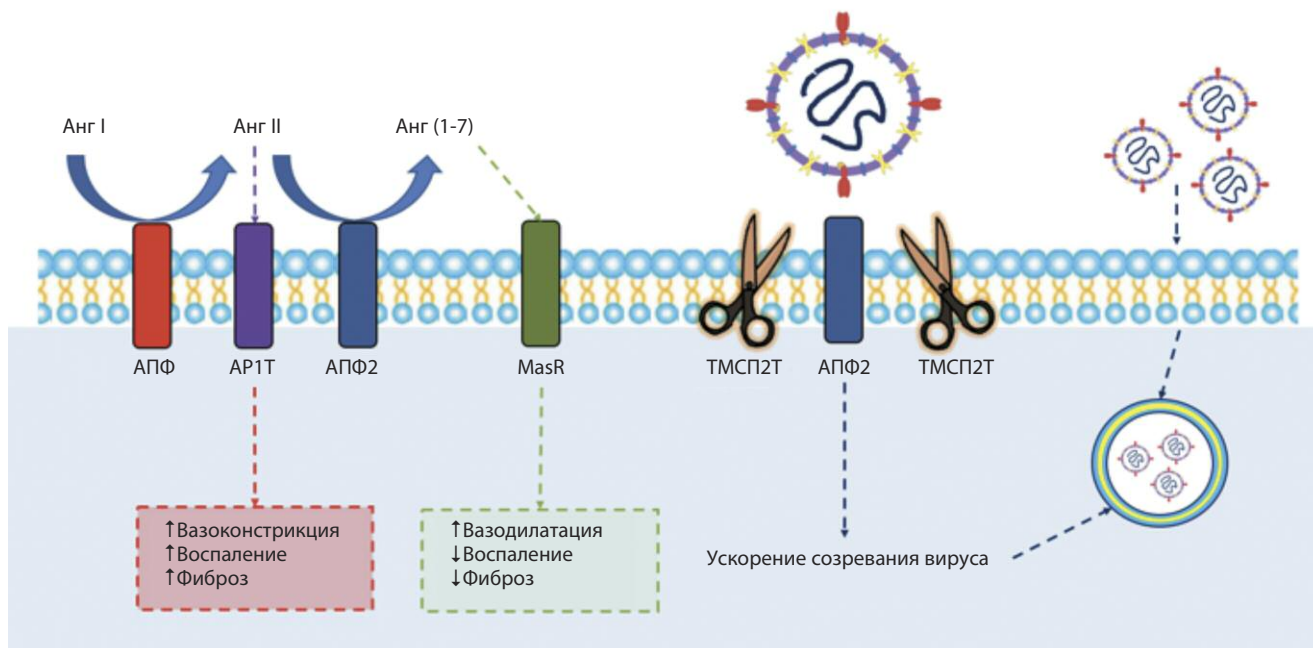
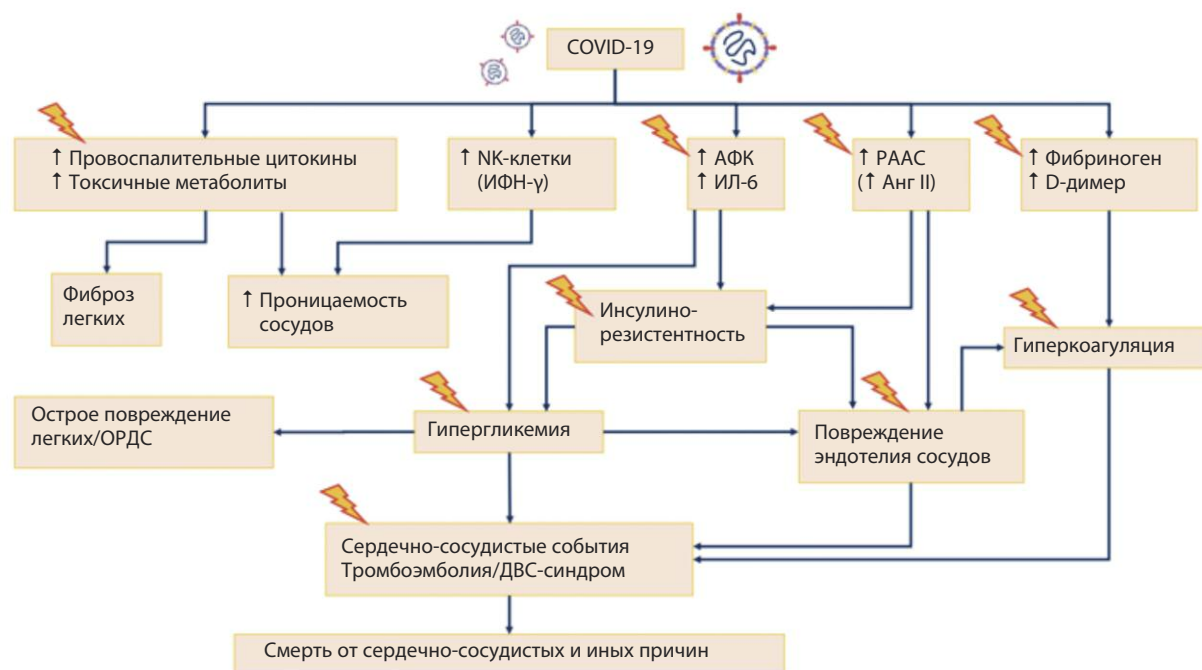


Рис. 3. Патогенез коронавирусной инфекции у пациентов с СД (адаптировано из [5]).
 Fig. 3. Pathogenesis of coronavirus infection in patients with DM (adapted from [5]).



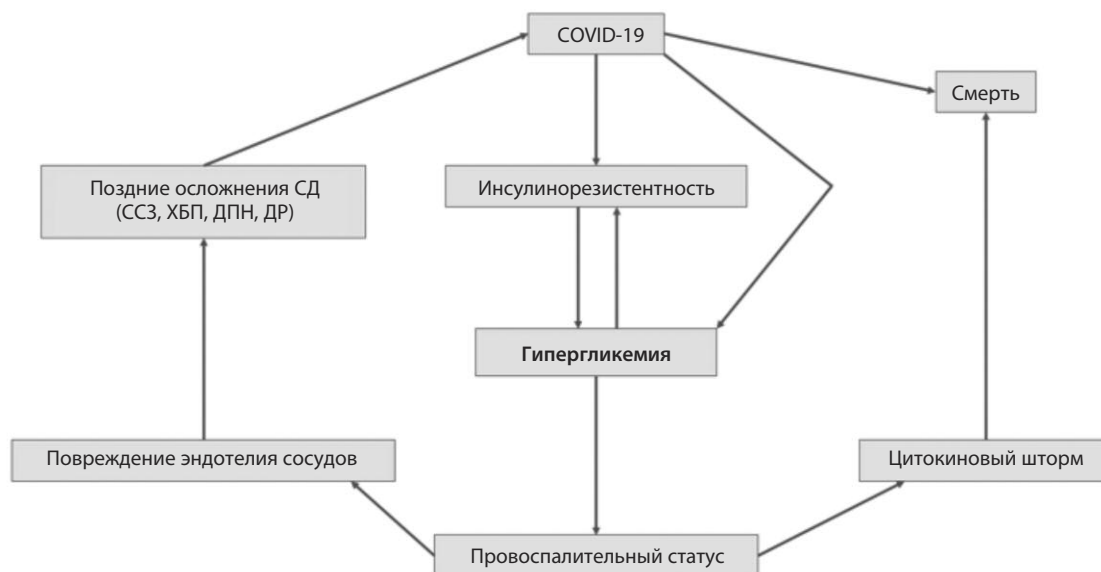
ных форм кислорода (АФК), что на провоспалительном фоне усиливает фиброз в легких и приводит к острому повреждению легких и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [6]. Согласно данным J. Luther и соавт. [7], продукция АФК и вирусная активация РААС усугубляют имеющиеся у большой группы пациентов с СД инсулинорезистентность, гипергликемию и эндотелиальную дисфункцию. Все эти факторы способствуют развитию у пациентов жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий, тромбоэмболии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Инфекция COVID-19 ускоряет коагуляцию крови через увеличение содержания фибриногена и D-димера, что на фоне поврежденного эндотелия также ведет к тромбоэмболии, ДВС-синдрому, неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам и смерти.

Гипергликемия является независимым предиктором исходов заболеваемости и смертности у пациентов с СД 1 и 2-го типов [1], а также играет одну из ключевых ролей в патогенезе COVID-19. Хроническая гипергликемия у пациентов с плохим контролем диабета активизирует некоторые патологические механизмы в организме, а SARS-CoV-2, действуя на те же механизмы, частично отображенные на рис. 3, усугубляет течение заболевания. Хроническая гипергликемия приводит к эндотелиальной дисфункции и лежит в основе патогенеза поздних осложнений СД: ССЗ, повреждения почек с исходом в ХБП, диабетической полинейропатии (ДПН) и ретинопатии (ДР). Поражение сердца и почек ухудшает исходы COVID-19 у пациентов с СД [1]. Также повреждение эндотелия связано с явлениями гиперкоагуляции у пациентов с СД, что повышает риски тромбоэмболии и ДВС-синдрома на фоне коронавирусной инфекции. На основании при-

веденных данных составлен «порочный круг» гипергликемии при СД и COVID-19 (рис. 4).

В ходе исследования D. Wojkova и соавт. показано, что ингибирование потока глюкозы с помощью 2-дезоксид-глюкозы предотвращает репликацию SARS-CoV-2 в клеточной линии аденокарциномы толстой кишки [8]. В ходе этого исследования было оценено влияние инфекции SARS-CoV-2 на метаболизм и функцию моноцитов человека. Применение 2-дезоксид-глюкозы блокировало репликацию вируса, а также индуцированное SARS-CoV-2 увеличение экспрессии АПФ2, интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли (ФНО)- α , ИЛ-6 и ИФН- α , - β и - λ в моноцитах. Лечение олигомицином, напротив, привело к увеличению вирусной нагрузки, экспрессии АПФ2 и ИЛ-1 β , а также ФНО- α , ИЛ-6, α , β и λ ИФН в моноцитах. Эти данные показывают, что прохождение углерода в процессе гликолиза необходимо для репликации SARS-CoV-2 и индуцированного с SARS-CoV-2 иммунного ответа моноцитов [9]. Пациенты с повышенным уровнем глюкозы в крови более восприимчивы к инфекции COVID-19, поскольку гипергликемия способствует репликации вируса и экспрессии цитокинов. А они, в свою очередь, способствуют дисфункции Т-клеток и гибели эпителиальных клеток легких. Эти данные могут объяснять, почему неконтролируемый диабет может привести к нарушению адаптивного иммунного ответа и дисфункции легких у пациентов с тяжелыми симптомами COVID-19. В ретроспективном когортном исследовании из более чем 7 тыс. пациентов с COVID-19 с СД в анамнезе и без него было показано, что неконтролируемый уровень глюкозы в крови напрямую коррелирует с худшим прогнозом и более высокой смертностью [10].

Рис. 4. «Порочный круг» гипергликемии при СД и COVID-19 (авторский рисунок).
 Fig. 4. "Vicious circle" of hyperglycemia in patients with DM and COVID-19 [original picture].



Таким образом, несомненна связь между инфекцией COVID-19 и СД. С одной стороны, пациенты с СД, находясь в группе риска, подвержены более высокому риску развития осложнений инфекции. С другой стороны, сам SARS-CoV-2 может действовать как потенциально триггерный агент. Все еще остается ряд нерешенных вопросов, в частности, может ли вирус вызывать манифестацию особого типа диабета. Не менее актуальным является вопрос оптимальной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4).

Для лечения СД 2-го типа широко используются иДПП-4. Механизм действия иДПП-4 основан на физиологии инкретиновых гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноподобный пептид (ГИП), секретирующихся из клеток желудочно-кишечного тракта. ГПП-1 и ГИП быстро метаболизируются и инактивируются дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), которая широко экспрессируется на поверхности многих клеток (лимфоцитах, адипоцитах, иммунных клетках, эндотелиальных и эпителиальных клетках легких). ГПП-1 и ГИП в поджелудочной железе увеличивают секрецию инсулина глюкозозависимым образом из β -клеток и снижают секрецию глюкагона из α -клеток, приводя к снижению уровня глюкозы в плазме крови. Снижение постпрандиальной секреции инкретинов (ГПП-1, ГИП) и инсулина представляет собой один из ключевых патофизиологических механизмов, лежащих в основе СД 2-го типа [11]. Ингибирование ДПП-4 предотвращает инактивацию ГПП-1 и ГИП, стимулирует секрецию инсулина и ингибирует секрецию глюкагона глюкозозависимым образом со значительно меньшим риском развития гипогликемии, чем другие антидиабетические препараты. Кроме того, иДПП-4 нейтральны в отношении массы тела. Основ-

ными представителями этого класса являются ситаглиптин, саксаглиптин, вильдаглиптин, линаглиптин, тенелиглиптин и алоглиптин.

На заре пандемии появлялись данные, что ДПП-4 может быть рецептором к вирусу SARS-CoV-2. Сообщалось, что ДПП-4 может выступать в качестве функционального рецептора, облегчающего проникновение вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS) через домен спайкового гликопротеина S1b [12]. Учитывая сходство между MERS и другими коронавирусами, было высказано предположение, что связанный с мембраной человеческий ДПП-4 также может являться функциональным рецептором SARS-CoV-2. Однако данная теория не получила подтверждения. Недавно были идентифицированы естественные полиморфизмы гена ДПП-4, которые отрицательно влияют на клеточное проникновение MERS [13]. Кроме того, была выдвинута гипотеза, что экспрессия ДПП-4 в дыхательных путях человека может способствовать проникновению вируса SARS-CoV-2 непосредственно в дыхательные пути [13]. Для проверки данной гипотезы была исследована пространственная и клеточная локализация ДПП-4, ее связь с ближневосточным респираторным синдромом: в дыхательных путях человека иммунореактивная ДПП-4 локализовалась в иммунных и эндотелиальных клетках, пневмоцитах, мезотелии плевры и лимфатических сосудах [13]. Если вирус SARS-CoV-2 и способен взаимодействовать с ферментом ДПП-4 в качестве корецептора, то это взаимодействие не такое сильное, как с АПФ2, наиболее важного корецептора, используемого вирусом для проникновения в клетки [14].

С другой стороны, ряд исследований продемонстрировал положительное влияние иДПП-4 на исходы COVID-19. В серии случаев, включавшей 387 пациентов,

использование иДПП-4 было связано с более низким уровнем смертности независимо от сопутствующих заболеваний [15]. В многоцентровом ретроспективном исследовании «случай–контроль» применение иДПП-4 (ситаглиптина) было связано со снижением смертности от COVID-19 и с меньшим риском необходимости в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и интенсивной терапии [16]. Аналогичным образом, в исследовании Н. Nafakhi и соавт. использование иДПП-4 было связано с уменьшением продолжительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии [17]. Тем не менее противоположные результаты были получены при ретроспективном анализе R. Dalan и соавт.: среди пациентов, получавших иДПП-4, наблюдались более высокие показатели госпитализации в отделение интенсивной терапии по сравнению с пациентами, получавшими другие сахароснижающие препараты [18]. Кроме того, в когорте больных с СД пациенты, принимавшие иДПП-4, чаще нуждались в ИВЛ.

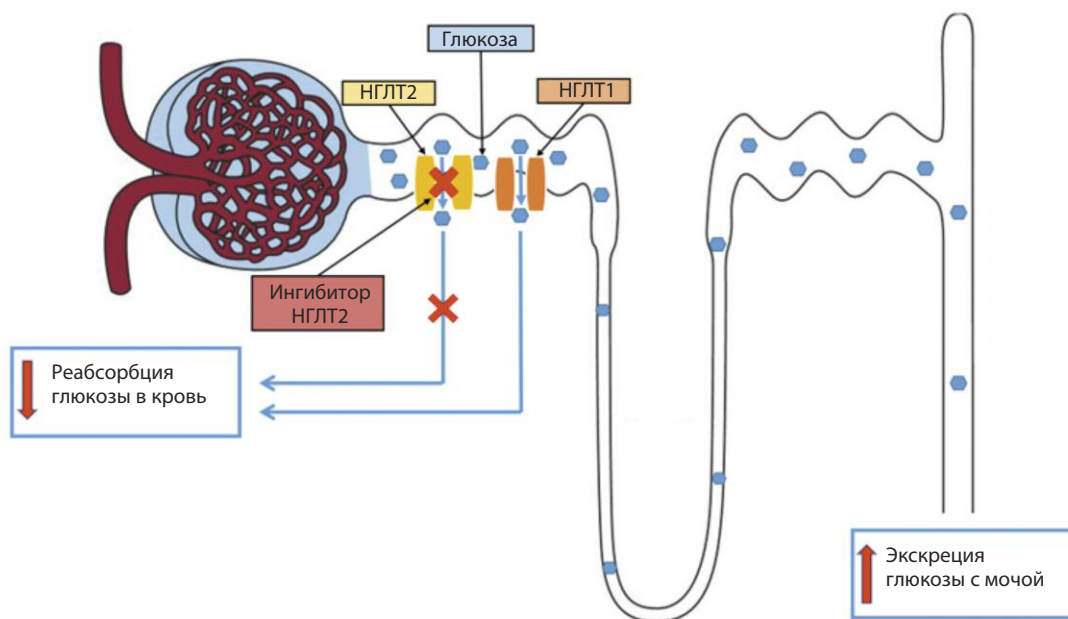
Последние исследования опровергают гипотезу, что применение иДПП-4 может защитить от COVID-19. Систематический обзор и метаанализ 10 исследований показал, что применение иДПП-4 не связано с негативными исходами при COVID-19 (высокая смертность и высокая степень тяжести заболевания), следовательно данные препараты не изменяют тяжесть заболевания и не влияют на смертность от COVID-19 [19]. Также были получены данные, что такие факторы, как возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, ССЗ и уровень глюкозы в крови при поступлении не влияют на связь между применением иДПП-4 и негативными исходами при COVID-19 [19]. Вдобавок из метаанализа подгрупп было выявлено, что величина риска, связанного с применением иДПП-4, была выше в исследованиях с европейскими популяциями по сравнению с азиатскими популяциями [19]. В другом метаанализе, включавшем 18 исследований, также не выявили существенной разницы в смертности от COVID-19 между пациентами с СД, принимавшими иДПП-4, и лицами, не использующими их [20]. Накопленные к настоящему времени данные о связи между иДПП-4 и исходами пациентов с СД и COVID-19 показали определенную степень неоднородности в исследованиях. В целом терапия иДПП-4 нейтрально влияет на течение COVID-19.

Агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1). Известно, что секреция ГПП-1 увеличивается не только в ответ на глюкозу, но и воспалительные стимулы (такие как эндотоксин, ИЛ-1 β , ИЛ-6). У пациентов с сепсисом определяются высокие уровни циркулирующего ГПП-1, которые коррелируют со степенью тяжести сепсиса и смертностью [21]. В исследованиях на культивируемых макрофагах лечение эксенатидом привело к снижению провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ . Применение аГПП-1 у мышей, зараженных респираторно-синцитиальным вирусом, связано со значительным снижением продукции провоспалительных цитокинов и ослаблением воспаления в респираторном эпителии [22]. Эти противовоспалительные эффекты

аГПП-1 были подтверждены *in vivo* у пациентов с СД 2-го типа и ожирением: назначение эксенатида снизило экспрессию генов, кодирующих ФНО- α , ИЛ-1 β , JNK-1 и уменьшило концентрацию ИЛ-6 у 24 пациентов с СД 2-го типа и ожирением [23]. Кроме того, внутривенные инфузии экзогенных ГПП-1, эксенатида и лираглутида, привели к улучшению гликемического контроля, низкому риску гипогликемии и снижению доз инсулина (несколько небольших клинических испытаний, проведенных в условиях отделения анестезиологии и реанимации) [23]. Хороший гипогликемический и противовоспалительный эффект аГПП-1 открывает терапевтические возможности для применения аГПП-1, самостоятельно и в комбинации, у пациентов с бессимптомным или нетяжелым течением коронавирусной инфекции и СД 2-го типа. Однако такие побочные эффекты как тошнота и рвота могут усилить имеющуюся дегидратацию у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [24].

Метформин. Согласно результатам ряда исследований, прием метформина у пациентов с СД связан со статистически значимым снижением смертности от коронавирусной инфекции [20, 25, 26]. Метаанализ С. Kow и соавт., включивший 5 исследований с общим числом пациентов с СД 2-го типа, которые были госпитализированы с коронавирусной инфекцией, 8 121 человек, выявил значимое снижение смертности среди пациентов, принимавших метформин, по сравнению с теми, кто его не принимал (отношение шансов – ОШ 0,62; 95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,89) [26]. Метаанализ С. Kan и соавт. также продемонстрировал снижение смертности у пациентов с СД 2-го типа, которые принимали метформин, по сравнению с теми пациентами, кто его не принимал (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,55–0,86; $p=0,001$) [20]. Вероятнее всего, такие результаты связаны с рядом антипролиферативных и иммуномодулирующих эффектов метформина. Метформин – прямой активатор АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) [27]. При активации АМПК метформином происходит фосфорилирование рецептора Анг II и изменение его конформации, что препятствует связыванию SARS-CoV-2 с рецептором и его проникновению в клетку. Кроме того, фосфорилирование Анг II продлевает его период полужизни, что способствует его противовоспалительному эффекту. Ассоциированное с метформином увеличение экспрессии Анг II и его стабильности может предотвратить повреждение поджелудочной железы и возникновение новых случаев СД у пациентов с COVID-19 [28]. Метформин действует напрямую на вакуолярную АТФ-азу и Na⁺/H⁺-обменник, которые являются первичными регуляторами эндосомального pH, и, соответственно, повышает pH внутри эндосомы и, тем самым, препятствует выходу вируса из эндосомы и останавливает его распространение [29]. Кроме того, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты метформина связаны с подавлением оксидативного стресса, снижением экспрессии генов, кодирующих ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , и подавлением цитокинового шторма. Важно помнить, что метформин повышает

Рис. 5. Механизм действия ингибиторов НГЛТ2.
Fig. 5. Mechanism of action of SGLT2 inhibitors.



риск развития лактатацидоза, который коррелирует с высокими дозами (>2 г/сут) метформина, сниженной функцией почек и степенью тяжести COVID-19 [30].

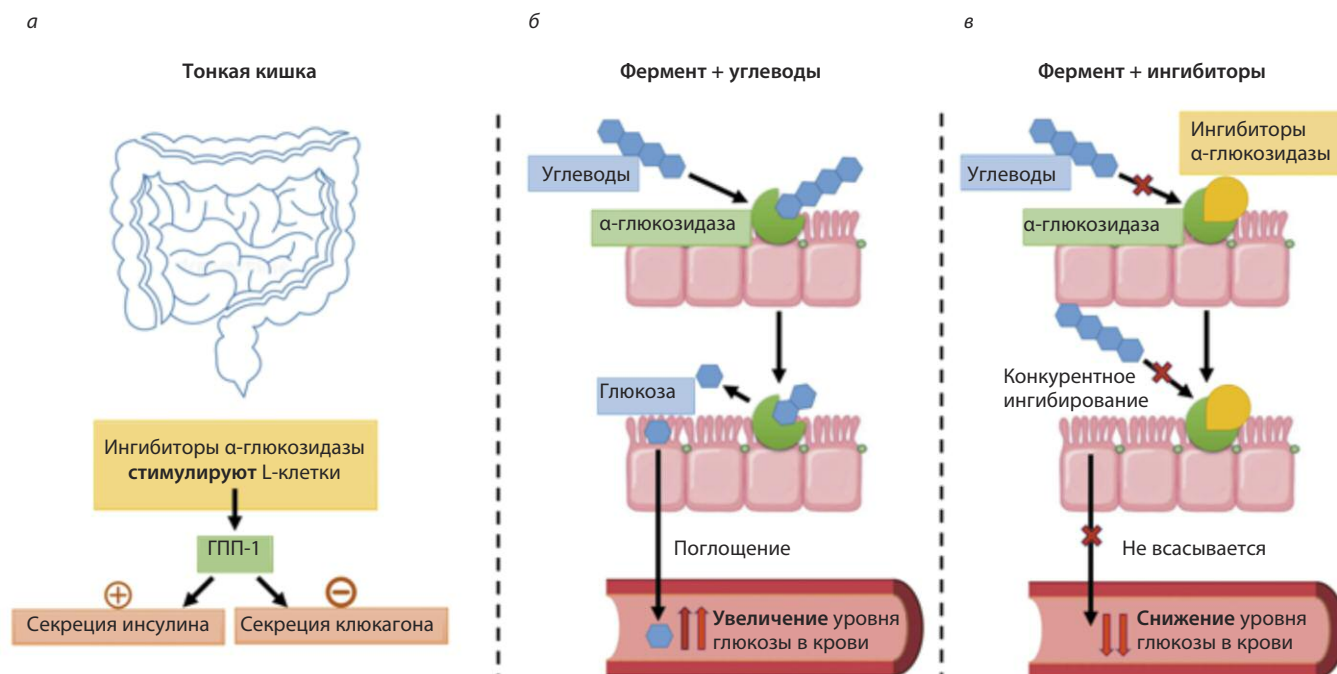
Препараты сульфонилмочевины (ПСМ). Согласно результатам метаанализа С. Кап и соавт., применение ПСМ у пациентов с СД 2-го типа и коронавирусной инфекцией продемонстрировало снижение смертности по сравнению с теми, кто не применял ПСМ (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,55–0,86; $p=0,001$) [20]. Лежащий в основе этого механизм не известен, у ПСМ нет очевидного прямого эффекта на вирус SARS-CoV-2. Однако необходимо помнить, что применение ПСМ связано с высоким риском развития гипогликемии, поэтому у пациентов с коронавирусной инфекцией, принимающих ПСМ, необходим тщательный мониторинг глюкозы.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ2). Ингибиторы НГЛТ2 – класс сахароснижающих препаратов с множественными плейотропными эффектами, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми или почечными заболеваниями. В условиях отсутствия почечной патологии вся отфильтрованная глюкоза подвергается реабсорбции в почечных канальцах, и, следовательно, глюкоза в моче отсутствует. За реабсорбцию глюкозы отвечают НГЛТ1 и НГЛТ2, которые располагаются в проксимальном извитом канальце нефрона. Помимо эпителия проксимальных канальцев, НГЛТ2 расположены в α -клетках поджелудочной железы и в мозжечке, а НГЛТ1 более широко представлены в почках, кишечнике, сердце, легких и скелетных мышцах. При СД повышается экспрессия НГЛТ2 в клетках эпителия канальцев, что приводит к повышенной реабсорбции глюкозы почками и повышению ее содержания в крови. Ингибирование НГЛТ2 посредством экскреции глюкозы с мочой (рис. 5) уменьшает уровень гликемии,

снижает массу тела, значительно снижает артериальное давление, а также способствует кардиопротективному и нефропротективному действию данной группы препаратов у пациентов с СД 2-го типа [31].

Хотя основное действие ингибиторов НГЛТ2 направлено на снижение реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальном извитом канальце почки, было показано, что они также способствуют смещению энергетического метаболизма на повышенную зависимость от окисления липидов при снижении зависимости от глюкозы и ингибировании гликолиза [32]. Этот механизм может быть особенно важен при COVID-19, поскольку репликация вируса SARS-CoV-2 может зависеть от гликолитического пути, стимулирующего липогенез, который, по-видимому, является одним из ключевых факторов повреждения клеток. Также ингибиторы НГЛТ2 улучшают функцию эндотелия, вероятно, из-за снижения окислительного стресса, оказывают противовоспалительное действие, снижая уровни С-реактивного белка и ИЛ-6, и уменьшают внеклеточный объем жидкости у пациентов с ХБП и сердечной недостаточностью. Таким образом, ингибиторы НГЛТ2 могут потенциально благоприятно влиять на некоторые процессы, которые нарушаются во время COVID-19. Такое восстановление метаболизма может помочь предотвратить мультиорганное повреждение в условиях COVID-19, в том числе у госпитализированных пациентов со средней тяжестью заболевания. Важно отметить, что ингибиторы НГЛТ2 могут быть наиболее эффективными у пациентов с наибольшим риском осложнений после COVID-19, т.е. у пациентов с сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями. Так, в ретроспективном исследовании R. Dalan и соавт. показано, что применение ингибиторов НГЛТ2 было связано с более низким риском ИВЛ у пациентов с СД [18].

Рис. 6. Роль ИАГ в контроле постпрандиальной гипергликемии; а – стимуляция в тонкой кишке L-клеток ИАГ и секреция ГПП-1 из нижней части тонкой кишки; б – гидролиз углеводов α -глюкозидазой вдоль щеточной каемки тонкой кишки, высвобождение глюкозы и ее всасывание, приводящее к повышению уровня глюкозы в крови; в – конкурентное ингибирование α -глюкозидазы, ограничение гидролиза углеводов и изменение всасывания глюкозы, приводящее к снижению постпрандиального уровня глюкозы в крови (адаптировано из [37]).
Fig. 6. Role of AGIs in management of postprandial hyperglycemia; (A) stimulation of L cells in the small intestine with AGI and GLP-1 secretion in the lower part of the small intestine; (B) hydrolysis of carbohydrates by α -glucosidase along the brush border of the small intestine lining, glucose release and absorption resulting in the increase in blood glucose levels; (C) competitive α -glucosidase inhibition, restriction of carbohydrate hydrolysis and alteration of glucose absorption resulting in the decrease in postprandial blood glucose levels (Adapted from [37]).

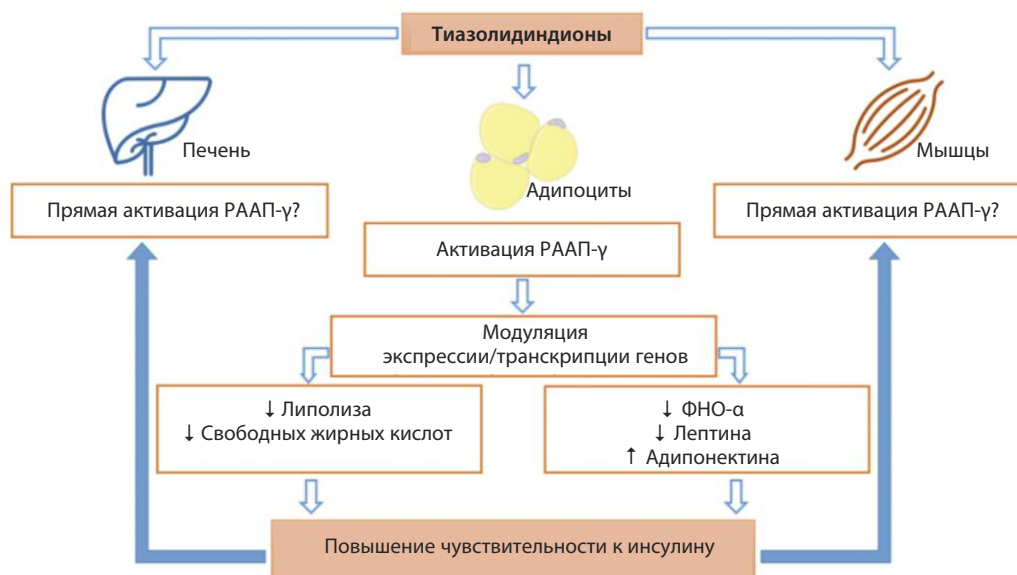


В исследовании А. Kahkoska и соавт. сравнивали применение агонистов рецептора ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ2 по сравнению с использованием иДПП-4 среди взрослого населения с COVID-19. Исследователи пришли к выводу, что использование как агонистов ГПП-1, так и ингибиторов НГЛТ2 было связано с более низкой 60-дневной смертностью по сравнению с использованием иДПП-4, а также снижением общей смертности, госпитализации и уменьшением количества случаев попадания в отделения неотложной помощи [33]. Несмотря на наличие исследований, где доказывается положительное влияние от применения НГЛТ2, имеются опасения, что данные препараты могут увеличить риск гиповолемии, острого повреждения почек и кетоацидоза у пациентов с COVID-19. Однако результаты исследования DARE-19 показали безопасность применения ингибиторов НГЛТ2. В DARE-19, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, оценивалась эффективность и безопасность ингибитора НГЛТ2 (дапаглифлозина) у пациентов с COVID-19. В исследовании дапаглифлозин хорошо переносился, при этом частота серьезных нежелательных явлений (включая острое повреждение почек) была численно ниже у пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с плацебо [34]. Несмотря на положительные эффекты ингибиторов НГЛТ2, было показано, что они повышают экспрессию АПФ2 в почках, в связи с чем было

сделано предположение, что данные препараты могут влиять на восприимчивость к COVID-19 [35]. Однако в метаанализе было продемонстрировано, что этот класс сахароснижающих препаратов не влияет на риск развития инфекции верхних или нижних дыхательных путей, гриппа, вирусной инфекции или острых респираторных заболеваний [36]. Таким образом, хорошо известны кардио- и нефропротекторные эффекты ингибиторов НГЛТ2, которые могут иметь потенциальные преимущества при коронавирусной инфекции. Однако необходимо учитывать риски применения ингибиторов НГЛТ2 у пациентов с тяжелым течением COVID-19. У амбулаторных пациентов с COVID-19 необходимо также учитывать факторы, которые могут увеличить риск развития диабетического кетоацидоза, а именно потерю жидкости из-за диареи или снижения аппетита во время заболевания.

Ингибиторы α -глюкозидазы (ИАГ). Альфа-глюкозидаза – это лизосомальный фермент, ответственный за гидролитическое расщепление глюкозидных связей от процесса переваривания углеводов и до сборки гликопротеинов. ИАГ могут снижать уровень глюкозы в крови и приводить к подавлению постпрандиальной гипергликемии, ответственной за развитие диабета и ожирения. Почти все ИАГ структурно напоминают дисахариды или олигосахариды и могут связываться с активным центром α -глюкозидазы, образуя

Рис. 7. Механизм действия ТЗД. РААП- γ -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом- γ (адаптировано из [40]).
 Fig. 7. Mechanism of action of TZDs. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ); tumor (adapted from [40]).



комплексы с более сильным средством, чем у углеводного α -глюкозидазного комплекса [37]. Это приводит к конкурентному ингибированию активности α -глюкозидазы и уменьшает гидролиз углеводов и всасывание глюкозы в тонкой кишке (рис. 6). Также ИАГ могут способствовать стимуляции секреции ГПП-1, которая помогает снизить постпрандиальную гипергликемию, способствуя увеличению секреции инсулина и ингибируя секрецию глюкагона. Побочные эффекты ИАГ связаны с задерживанием переваривания сложных углеводов, следовательно, непереваренные дисахариды остаются в просвете кишечника и могут вызывать метеоризм, диарею и боль в животе. Наиболее распространенными ИАГ являются акарбоза, воглибоза и миглитол. Поверхностный S-белок вируса SARS-CoV-2 сильно гликозилирован, поэтому вмешательство в процесс гликозилирования представляет собой потенциальный подход к лечению пациентов с СД и COVID-19. В одном из исследований было показано, что 24 пациента, принимавших ИАГ, имели более низкий риск тяжелых клинических событий COVID-19 [20]. В другом, более крупном исследовании, также продемонстрировано, что применение ИАГ у пациентов с СД 2-го типа связано со снижением риска развития COVID-19 [21]. Однако следует учитывать более редкое назначение данной группы пероральных сахароснижающих препаратов по сравнению с другими классами.

Тиазолидиндионы. Тиазолидиндионы (ТЗД), или глитазоны, относятся к пероральным сахароснижающим препаратам из класса инсулиносенситайзеров. ТЗД являются селективными агонистами γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ), которые модулируют транскрипцию нескольких генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов. Стимуляция PPAR- γ снижает уровень глюкозы за счет по-

вышения чувствительности тканей к инсулину (рис. 7) [40]. Активация PPAR- γ в адипоцитах снижает уровни провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот и повышает уровень адипонектина, что способствует повышению чувствительности тканей к инсулину. Ряд исследований продемонстрировал потенциальный противовоспалительный и антиоксидантный эффект [40]. Основные представители данного класса – росиглитазон и пиоглитазон. Однако несколько ранее проведенных исследований продемонстрировали повышенный риск развития пневмонии при использовании ТЗД по сравнению с ПСМ у пациентов с СД 2-го типа [41]. Также было высказано предположение, что пиоглитазон вызывает снижение активности фермента ADAM-17, расщепляющего АПФ2 в скелетных мышцах человека, следовательно это может привести к увеличению АПФ2, что, в свою очередь, может потенциально увеличить риск инфицирования SARS-CoV-2 [35]. Ввиду этого предлагалось избегать применения пиоглитазона у пациентов с диабетом и COVID-19 [35]. Однако существует противоположное мнение, что повышение АПФ2 приводит к увеличению выработки Анг (1-7), который проявляет противовоспалительные эффекты и потенциально может предотвратить повреждение тканей вирусом SARS-CoV-2. В экспериментальных исследованиях отмечалось снижение экспрессии ИЛ-6 в моноцитах, жировой ткани и кардиомиоцитах [42]. В целом считается, что пиоглитазон имеет больше преимуществ, чем ограничений, и его можно безопасно применять у пациентов с СД и COVID-19, если нет противопоказаний для применения данной группы препаратов.

Таким образом, СД является одним из факторов риска инфицирования и тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19. Хроническая гиперглике-

мия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, повышением экспрессии провоспалительных цитокинов, состоянием гиперкоагуляции, что усугубляет течение вирусной инфекции. COVID-19, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском манифестации СД, декомпенсацией углеводного обмена и необходимостью в интенсификации сахароснижающей терапии, а вирус SARS-CoV-2 может действовать как потенциально триггерный агент СД. Все еще остается ряд нерешенных вопросов, в частности, может ли вирус вызывать манифестацию особого типа диабета. Не менее актуальным является вопрос оптимальной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19. Сахароснижающая терапия, влияя на различные звенья патогенеза СД и

снижая уровень гликемии, потенциально может снизить риски осложнений и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с СД. Однако при подборе терапии СД необходимо учитывать не только сопутствующую коморбидность пациента (наличие ССЗ, ХБП), но и тяжесть течения коронавирусной инфекции и ассоциированные с интоксикацией, обезвоживанием, гиповолемией риски нежелательных явлений. Тем не менее необходимым условием улучшения прогноза пациента с СД и COVID-19 в первую очередь является поддержание целевого уровня гликемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Wu Z-H, Tang Y, Cheng Q et al. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetologica* 2021; 2 (58): 139–44.
2. Holman N, Knighton P, Kar P et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabet Endocrinol* 2020; 10 (8): 823–33.
3. Sarkar S, Das D, Borsingh Wann S et al. Is diabetes mellitus a wrongdoer to COVID-19 severity? *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 178: 108936.
4. Zhou L, Niu Z, Jiang X et al. SARS-CoV-2 Targets by the pscRNA Profiling of ACE2, TMPRSS2 and Furin Proteases. *iScience* 2020; 11 (23): 101744.
5. Lim S, Bae JH, Kwon HS et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews. Endocrinology* 2021; 1 (17): 11–30.
6. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* 2020; 10223 (395): 497–506.
7. Luther JM, Brown NJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 12 (32): 734–39.
8. Bjokova D, Klann K, Koch B et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature* 2020; 583: 469–72.
9. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab* 2020; 32: 437–46.e5.
10. Zhu L, She ZG, Cheng X et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 31: 1068–77.e3.
11. Kahleova H, Tura A, Klementova M et al. A Plant-Based Meal Stimulates Incretin and Insulin Secretion More Than an Energy – and Macronutrient-Matched Standard Meal in Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Study. *Nutrients* 2019; 11: 486.
12. Raj VS, Mou H, Smits SL et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495: 251–4.
13. Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 155–68.
14. Meyerholz DK, Lambertz AM, McCray PB et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Distribution in the Human Respiratory Tract. *Am J Pathol* 2016; 186: 78–86.
15. Mirani M, Favacchio G, Carrone F et al. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* 2020; 43 (12): 3042–9. DOI: 10.2337/dc20-1340
16. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 2999–3006.
17. Nafakhi H, Alareedh M, Al-Buthabak K et al. Predictors of adverse in-hospital outcome and recovery in patients with diabetes mellitus and COVID-19 pneumonia in Iraq. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 33–8.
18. Dalan R, Ang LW, Tan WYT et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: e48–e51.
19. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor and outcome from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in diabetic patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Diabetes Metab Disord* 2021; 20: 543–50.
20. Kan C, Zhang Y, Han F et al. Mortality Risk of Antidiabetic Agents for Type 2 Diabetes With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2021; 12: 708494.
21. Shah F, Mahmud H, Gallego-Martin T et al. Therapeutic Effects of Endogenous Incretin Hormones and Exogenous Incretin-Based Medications in Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 5274–84.
22. Bloodworth MH, Rusznak M, Pfister CC et al. Glucagon-like peptide 1 receptor signaling attenuates respiratory syncytial virus-induced type 2 responses and immunopathology. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 683–7.
23. Mustafa OG, Whyte MB. The use of GLP-1 receptor agonists in hospitalised patients: An untapped potential. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35.
24. Shestakova MV, Mokrysheva NG, Dedov II. Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19. *Diabetes Mellit* 2020; 23: 132–9.
25. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab* 2020; 46: 423–6.
26. Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93: 695–697.
27. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 108183.
28. Niu M-J, Yang J-K, Lin S-S et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 leads to impaired glucose homeostasis in mice. *Endocrine* 2008; 34: 56–61.
29. Kim J, You YJ. Regulation of organelle function by metformin: regulation of organelle function by metformin. *IUBMB Life* 2017; 69: 459–69.
30. Cheng X et al. Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 32: 537–47.
31. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 422–34.
32. Daniele G et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 2036–41.
33. Kahkoska AR et al. Association Between Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use and COVID-19 Outcomes. *Diabetes Care* 2021; 44: 1564–72.
34. Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 586–94.
35. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 163: 108146.

36. Patoulis D, Papadopoulos C, Boulmpou A, Doumas M. Meta-analysis of the hallmark cardiovascular and renal outcome trials addressing the risk for respiratory tract infections with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Implications for the COVID-19 pandemic. *Diabetes Obes Metab* 2021. DOI: 10.1111/dom.14359
37. Hossain U, Das AK, Ghosh S, Sil PC. An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food Chem Toxicol* 2020; 145: 111738.
38. Zhang N et al. Risk Factors for Poor Outcomes of Diabetes Patients With COVID-19: A Single-Center, Retrospective Study in Early Outbreak in China. *Front Endocrinol* 2020; 11: 571037.
39. Yan H et al. Role of Drugs Used for Chronic Disease Management on Susceptibility and Severity of COVID-19: A Large Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108: 1185–94.
40. Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can* 2005; 172: 213–26.
41. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011; 66: 383–8.
42. Zhang W-Y, Schwartz EA, Permana PA, Reaven PD. Pioglitazone inhibits the expression of inflammatory cytokines from both monocytes and lymphocytes in patients with impaired glucose tolerance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2312–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: 0000-0002-4218-4456

Yasmin Ahmed Ali El-Taravi – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: 0000-0002-4218-4456

Рассадина Эмилия Сергеевна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: 0000-0002-3593-4079

Emiliya S. Rassadina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3593-4079

Кузенкова Валерия Сергеевна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: 0000-0002-7711-8758

Valeriya S. Kuzenkova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7711-8758

Кокорина Татьяна Сергеевна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: 0000-0003-2408-1362

Tatiana S. Kokorina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Дзарасова Алина Игоревна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: 0000-0003-4270-1481

Alina I. Dzarasova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4270-1481

Рогавя Элла Тенгизовна – аспирант каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Ella T. Rogava – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Кузина Ирина Александровна – ассистент каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7923-4894

Irina A. Kuzina – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7923-4894

Мартirosян Нарине Степановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: narinarine@list.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030;

ORCID: 0000-0002-0202-1257

Narine S. Martirosyan – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: narinarine@list.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030; ORCID: 0000-0002-0202-1257

Петункина Нина Александровна – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: napetunina@mail.ru;

eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616; ORCID: 0000-0001-9390-1200

Nina A. Petunina – Corr. Memb. RAS, Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: napetunina@mail.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616; ORCID: 0000-0001-9390-1200

Поступила в редакцию / Received: 11.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 20.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023