

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ПАНДЕМІЯ COVID-19

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Лариса Стрільчук



Визначальний вплив цукрового діабету (ЦД) на наслідки гострого респіраторного синдрому, спричиненого новим коронавірусом SARS-CoV-2, швидко став очевидним. Протягом подальших 2 років стали явними й опосередковані впливи пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) на надання медичної допомоги, й довготривалі наслідки цього захворювання (рис. 1)

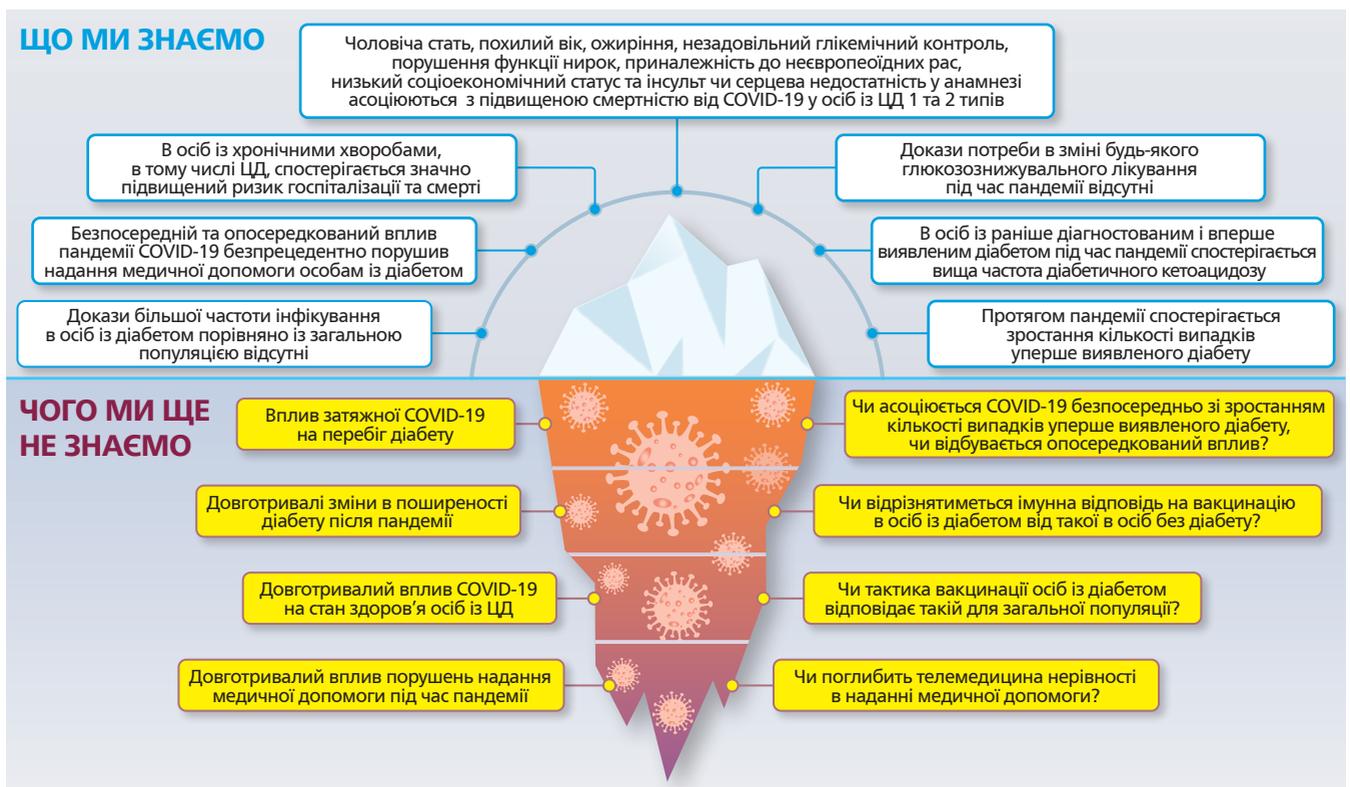


Рис. 1. Відомі та невідомі факти щодо впливу COVID-19 на медичну допомогу особам із діабетом

ГОСТРА COVID-19 У ОСІБ ІЗ ДІАБЕТОМ

Ранні повідомлення з м. Ухань (КНР) виявили високу частку осіб із ЦД серед померлих від COVID-19 [61], що підтвердилося в англійському дослідженні даних >17 млн дорослих і ≈11 тис. смертей від COVID-19. Повністю стандартизоване відношення ризиків (BP) для осіб із ЦД та глікованим гемоглобіном (HbA_{1c}) <7,5% становило 1,31 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,24-1,37), а для осіб із HbA_{1c} ≥7,5% – 1,95 (1,83-2,08) [56]. У подальшому масштабному аналізі даних усього

населення Англії виявилось, що відношення шансів (ВШ) для госпітальної смертності від COVID-19 у осіб із ЦД порівняно з нормоглікемічною популяцією становило 3,51 (95% ДІ 3,16-3,90) у разі ЦД 1 типу та 2,03 (1,97-2,09) у разі ЦД 2 типу [4]. Чинниками, які асоціювалися зі смертністю від COVID-19 у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів, виявилися чоловіча стать, похилий вік, порушення функції нирок, низький соціоекономічний статус, інсульт і серцева недостатність у анамнезі [22].

Систематичний огляд 18 досліджень встановив, що наявність ЦД є чинником ризику тяжкого перебігу COVID-19 (ВР порівняно з особами без діабету – 2,11; 95% ДІ 1,40-3,19) [50].

МІЖНАРОДНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ

Більшість рекомендацій акцентували на потребі в суворому глікемічному контролі, інтенсивнішому моніторингу та допоміжній терапії для зниження ризику виникнення діабетичного кетоацидозу (ДКА) [5, 20, 51]. Зокрема, з останньої причини було рекомендовано з обережністю призначати інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2) [5, 20]. Одностаїні результати спостережень за госпіталізованими пацієнтами та великих метааналізів виявили, що застосування метформіну асоціюється з кращими наслідками [18, 37], натомість застосування інсуліну – з гіршими, що підтвердив метааналіз 18 досліджень за участю >12 тис. пацієнтів із ЦД та COVID-19. Цікаво, що інсулінотерапія достовірно асоціювалася зі збільшенням імовірності госпіталізації в осіб із ЦД 2 типу та зменшенням – у осіб із ЦД 1 типу [59]. Для застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) було виявлено зв'язок із нижчою смертністю (ВШ 0,53; 95% ДІ 0,43-0,66) [19].

Найбільше дослідження з вивчення питання впливу цукрознижувальних препаратів на смертність від COVID-19 включало 2,5 млн осіб із ЦД 2 типу [27]. Загалом стандартизоване ВР смертності для метформіну становило 0,77 (95% ДІ 0,73-0,81), для інсуліну – 1,42 (1,35-1,49), для ІНЗКТГ-2 – 0,82 (0,74-0,9), для тіазолідиндіонів – 0,94 (0,82-1,07), для сульфонілсечовини – 0,94 (0,89-0,99), для арГПП-1 – 0,94 (0,83-1,07), для інгібіторів дипептидилпептидази-4 – 1,07 (1,01-1,13). Однак відмінності в ризику були незначними й на них могли впливати особливості призначення цих препаратів, тому автори дослідження зауважили, що чітких показань до зміни призначеної особам із ЦД 2 типу цукрознижувальної терапії під час пандемії не існує [27].

Золотим стандартом для оцінки ефективності втручань є рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), проте було проведено лише кілька РКД на тему оптимальної глюкозознижувальної терапії в осіб із ЦД та COVID-19. Наприклад, дослідження дапагліфлозину в пацієнтів із дихальною недостатністю внаслідок COVID-19 (DARE-19) показало, що дапагліфлозин добре переносився та призводив до меншої кількості випадків дисфункції органів, але статистично достовірної відмінності

за подвійною кінцевою точкою (час до розвитку/погіршення дисфункції органа чи смерть) досягнуто не було [33].

ВИЯВЛЕННЯ ОСІБ ІЗ ЦД ТА РИЗИКОМ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19

Протягом пандемії було запропоновано низку прогностичних моделей для оцінки ймовірності тяжкого перебігу COVID-19 і смертності від цієї хвороби з метою особливого захисту вибраного контингенту населення, обмеження контактів цих людей і створення черги пріоритетності для вакцинації від COVID-19 [39]. У цих моделях найчастіше використовувалися такі показники, як вік, етнічна приналежність, індекс маси тіла та наявність коморбідних станів [11]. Наприклад, шкала 4С Mortality Score включає 8 простих характеристик: вік, стать, кількість коморбідних захворювань, частоту дихання, сатурацію периферичної крові киснем, рівень свідомості, вміст сечовини та С-реактивного білка в сироватці крові [31].

БЕЗПОСЕРЕДНІ Й ОПОСЕРЕДКОВАНІ ВПЛИВИ COVID-19 НА ПЕРЕБІГ ЦД

Невдовзі після початку пандемії з'явилися повідомлення про збільшення кількості випадків уперше виявленого діабету та випадків ДКА [2, 9, 10, 21, 34, 35, 52], що стало підґрунтям для гіпотези про двонаправлений зв'язок між COVID-19 і ЦД [1, 42, 48], відповідно до якої наявність ЦД виступала чинником ризику несприятливих наслідків COVID-19, а наявність COVID-19 – чинником ризику вперше виявленого діабету та/або гіперглікемічних невідкладних станів.

Порівняння частоти ДКА під час пандемії з попередніми даними в дітей і підлітків із ЦД 1 типу, включених до Німецького реєстру проспективного спостереження [25], показало, що частота виникнення ДКА достовірно зросла (44,7% у 2019 р. проти 24,1% у 2018 р.). Відносний ризик розвитку ДКА був найвищим для дітей віком до 6 років, жінок та осіб іммігрантського походження. Англійське популяційне дослідження [40] виявило інші тенденції, а саме зменшення кількості госпіталізацій із приводу ДКА в осіб із ЦД 1 типу, особливо в дітей і молодих дорослих віком до 40 років, і водночас зростання кількості госпіталізацій у пацієнтів із ЦД 2 типу. В осіб з уперше діагностованим на момент госпіталізації діабетом частота ДКА була достовірно вищою, ніж у допандемічні роки: на 57% під час першої хвилі COVID-19, на 56% – у період між хвилями (коли частота COVID-19-позитивних тестів була майже нульовою) та на 61% – під час другої хвилі. На відміну від асоціацій частоти ДКА з віком у осіб із ЦД 1 типу

(молодші вікові групи) та 2 типу (старші вікові групи) високі показники поширеності ДКА при вперше діагностованому ЦД спостерігалися в усіх вікових категоріях.

Зменшення частоти ДКА в осіб із ЦД 1 типу та збільшення – в осіб із ЦД 2 типу підтверджують і дослідження, присвячені вивченню контролю глікемії, які виявили відсутність погіршення контролю при ЦД 1 типу та зростання HbA_{1c} й індексу маси тіла в пацієнтів із ЦД 2 типу [17, 45].

Зниження частоти ДКА в осіб із ЦД 1 типу, виявлене в деяких дослідженнях, може бути наслідком істотних змін способу життя внаслідок локдауну. Тенденція до зростання частоти ДКА в пацієнтів із ЦД 2 типу є цікавою, оскільки найчастіше уражалися особи похилого віку, чоловіки та представники етнічних меншин, які також характеризувалися тяжкими наслідками COVID-19 [22]. Можна припустити, що ДКА виникав у тих осіб із ЦД 2 типу, які не мали засобів для інтенсифікації контролю глікемії: лише 38% осіб застосовували інсулін [41].

Зростання частоти ДКА в пацієнтів з уперше діагностованим діабетом і раніше діагностованим ЦД 2 типу свідчить, що зумовлювати ДКА можуть чинники, відмінні від гострої коронавірусної інфекції, як-от зміни способу життя, включаючи значний набір ваги [53], зменшення кількості контактів із медичними працівниками [60] чи тривалий вплив попереднього епізоду COVID-19.

УПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИЙ ДІАБЕТ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ

Численні дослідження виявили більшу поширеність уперше виявленого ЦД під час пандемії [28].

За даними великого когортного дослідження (n=181 280), у осіб із COVID-19 відзначався підвищений ризик ЦД порівняно з групою контролю (ВШ 1,40; 95% ДІ 1,36-1,44) [57].

Точний механізм розвитку ЦД на тлі COVID-19 невідомий, але в його основі можуть лежати раніше недиагностований діабет, стресова гіперглікемія, стероїд-індукована гіперглікемія або прямі чи опосередковані впливи інфекції SARS-CoV-2 на β-клітини підшлункової залози [29]. Цю гіпотезу підтримують численні повідомлення про надмірну кількість випадків ДКА чи тяжкої гіперглікемії в осіб з уперше діагностованим ЦД [3, 26].

Уперше виявлений діабет у пацієнтів, госпіталізованих із ДКА, важко класифікувати, особливо в дорослих неєвропейського походження. У дітей вищою є ймовірність ЦД 1 типу. Хоча основою патогенезу є аутоімунна реакція, формування клінічно вираженого діабету зазвичай потребує ще одного несприятливого чинника, наприклад інфекції [14, 47]. Існує кілька потенційних механізмів, через які вірус SARS-CoV-2 здатен підвищувати поширеність ЦД 1 типу (рис. 2).

Причинними факторами зростання кількості випадків діабету всіх типів може виступати також надвага й ожиріння, зумовлені локдауном, і зміни в контактах з іншими ендемічними вірусами, що може впливати на імунну відповідь схильних до ЦД 1 типу осіб [36, 53, 55].

ЗАТЯЖНА КОРОНАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ

Особи, які вижили після COVID-19, нерідко повідомляють про неповне видужання через кілька місяців після гострої інфекції, тобто затяжну COVID.

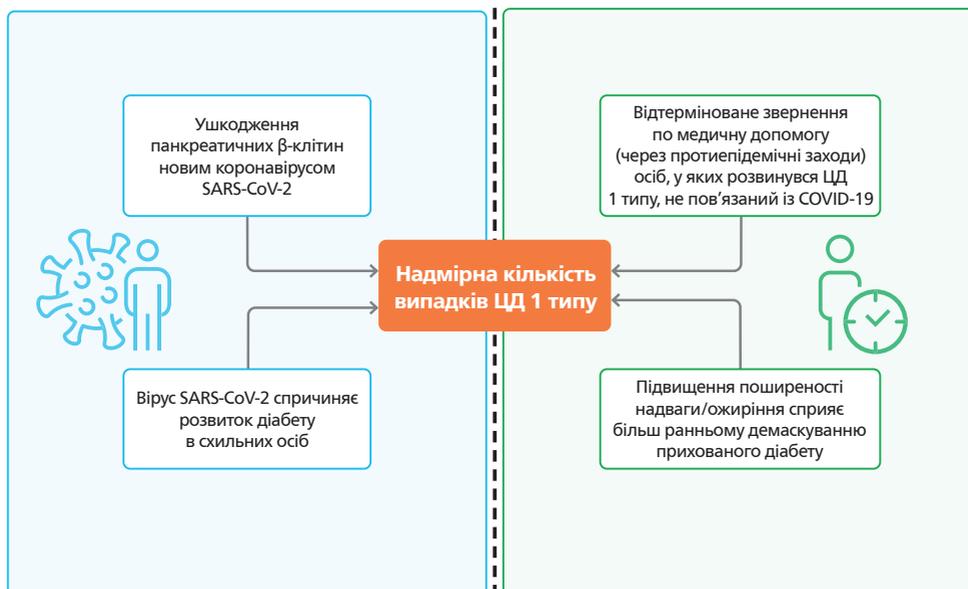


Рис. 2. Потенційні механізми, які призводять до підвищення поширеності ЦД 1 типу на тлі COVID-19

Національний інститут здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2020) визначив затяжну COVID як персистенцію симптомів тривалістю понад 4 тижні [43]. Цей стан включає як наявність симптомів у періоді 4-12 тижнів після гострого захворювання, так і посткоронавірусний синдром, за якого тривалість симптоматики перевищує 12 тижнів. Найчастішими симптомами затяжної COVID є втомлюваність і кашель. Невелике дослідження «випадок – контроль» виявило, що відмінності в симптоматиці цього стану між особами з діабетом і без нього відсутні [15]. Масштабне когортне дослідження за участю 153 760 осіб із COVID-19 показало, що впродовж перших 30 днів після інфікування загальний ризик клінічно виражених серцево-судинних захворювань (включаючи цереброваскулярні захворювання, аритмії, ішемічну хворобу серця, перикардити, тромботичні захворювання, значущі кардіоваскулярні події тощо) був підвищеним і в пацієнтів із ЦД, і в нормоглікемічних осіб, хоча ВР у хворих без діабету було нижчим [58].

ВПЛИВ COVID-19 НА НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

У більшості країн надання медичної допомоги, крім невідкладної, під час пандемії різко погіршилося. Це погіршення включало обмеження надання первинної медичної допомоги, зменшення очних консультацій на первинній і вторинній ланках, перехід на віртуальні консультації, які не передбачають фізикальних і базових клінічних обстежень [7, 13].

Дані щодо опосередкованого впливу пандемії COVID-19 на осіб із діабетом у зв'язку з порушеннями

надання медичної допомоги досі обмежені. У дослідженні M.J. Carr і співавт. (2021), які проаналізували дані 25 млн британських пацієнтів, з'ясувалося, що у квітні 2020 р. кількість уперше встановлених діагнозів ЦД становила 70% від аналогічних показників за попередні 10 років. За оцінками науковців, це зменшення призвело до упущення або відтермінування виявлення ЦД 2 типу приблизно в 60 тис. осіб [8].

У більшості країн існують стандарти медичної допомоги особам із діабетом. Наприклад, у Англії такі пацієнти щороку підлягають дев'яти медичним процедурам, проведення котрих тісно пов'язане зі зменшенням смертності [23, 38]. За даними M.J. Carr і співавт. (2021), кількість проведених таких процедур під час пандемії знизилася на 76-88%, передусім у осіб похилого віку з неблагополучних регіонів [7, 8]. Нещодавнє популяційне когортне дослідження виявило, що зменшення кількості проведених ключових обстежень (визначення HbA_{1c} , артеріального тиску, холестерину, креатиніну сироватки, альбуміну сечі; огляд стоп; розрахунок індексу маси тіла й оцінка статусу куріння), що спостерігалося під час пандемії, асоціювалося зі зростанням некоронавірусної смертності [54].

ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ ПАНДЕМІЇ

• Стаціонарна ланка медичної допомоги

Потенційними причинами погіршення глікемічного контролю в госпіталізованих осіб є гостре або хронічне запалення, що супроводжується інсулінорезистентністю та гіперглікемією. Стаціонарне лікування пацієнтів із ЦД має включати роботу

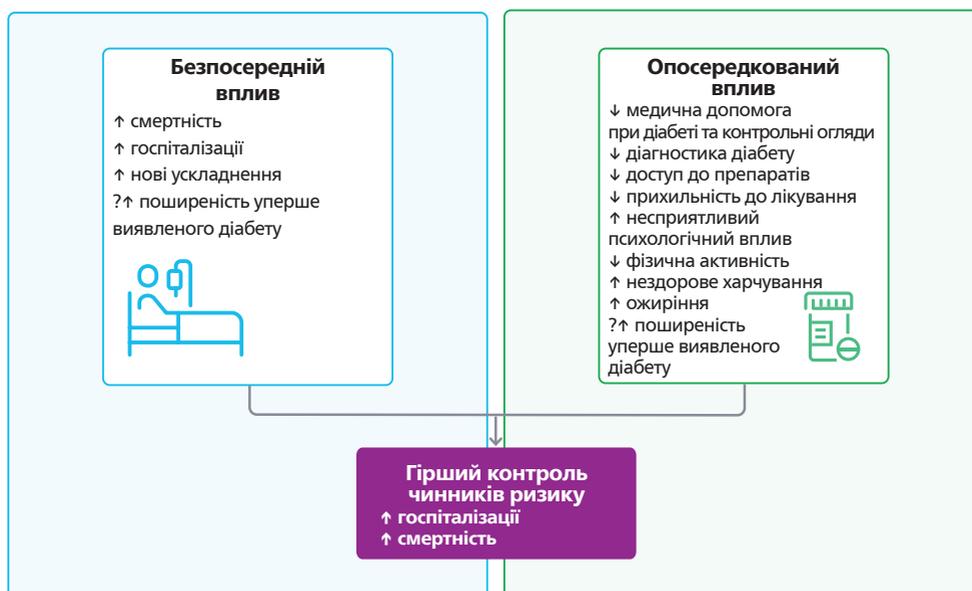


Рис. 3. Безпосередні й опосередковані впливи COVID-19 на осіб із діабетом

мультидисциплінарних діабетологічних команд, застосування сучасних технологій на кшталт безперервного моніторингу рівня глюкози, досягнення хорошого глікемічного контролю, застосування терапії COVID-19 із доведеною ефективністю, покращення освіти пацієнтів і забезпечення добробуту лікарів [6, 32, 44]. Зважаючи на високий ризик смерті або повторної госпіталізації, пацієнти, виписані після лікування з приводу COVID-19, потребують рутинного раннього спостереження [6].

• Суспільство

Попередні природні катастрофи показали, що короткотривалі порушення доступу до медичної допомоги асоціюються з погіршенням короткотривалих і середньої тривалості наслідків діабету, включаючи незадовільний контроль чинників ризику (глікемії, артеріального тиску, ліпідограми), порушеннями психічного здоров'я та загальним негативним впливом на економіку й популяційне здоров'я [16, 24, 46, 49]. Безпосередній та опосередкований вплив дворічної пандемії на надання медичної допомоги проявлятиметься протягом тривалого часу й, імовірно, буде вираженішим, аніж вплив самої коронавірусної інфекції (рис. 3).

У фазі постпандемічного відновлення потрібно надавати особам із діабетом пріоритет у доступі до медичної допомоги, включаючи очні консультації.

Слід бути особливо уважними до вразливих популяцій: соціально незахищених осіб, пацієнтів похилого віку й етнічних меншин [12, Serhal E., 2020), а також осіб із незадовільним допандемічним контролем чинників ризику, ожирінням, мікровакулярними ускладненнями (зокрема, хронічною хворобою нирок), серцево-судинними захворюваннями та численними коморбідними станами.

ПІДСУМКИ

Під час коронавірусної пандемії пацієнти з хронічними захворюваннями, включаючи діабет, постраждали значно більше, ніж відносно здорові особи. І безпосередні, й опосередковані ефекти COVID-19 мали значущий вплив на цей контингент хворих. У фазі відновлення після пандемії ключовими є рутинні клінічні огляди з метою контролю чинників ризику, належне лікування та підтримка психічного здоров'я осіб із ЦД. Зважаючи на нестачу даних щодо різноманітних впливів COVID-19, особи з діабетом потребують прицільного спостереження, за відсутності якого значно зросте ризик несприятливих наслідків і збільшиться навантаження на систему охорони здоров'я.

* Повний список джерел – у редакції.

Література

Khunti K., Valabhji J., Misra S. Diabetes and the COVID-19 pandemic. *Diabetologia*. 2023; 66: 255-266. doi: 10.1007/s00125-022-05833-z.