

СИНДРОМ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ольга Викторовна Шаталова¹, Ганна Михайловна Глазова²✉,
Анжелика Викторовна Пономарева³

Волгоградский государственный медицинский университет,
^{1, 2, 3} кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоград, Россия

¹ shov_med@mail.ru, ID: 478471 ORCID 0000-0002-7311-4549.

²✉ ganna.glazova.91@mail.ru

³ angelvr@yandex.ru, ID: 614388 ORCID 0000-0002-8237-8335

Аннотация. В статье описаны данные о развитии на фоне новой коронавирусной инфекции стрессовой, или транзиторной, гипергликемии, возможные механизмы развития гипергликемии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 с учетом особенностей патогенеза и течения заболевания, репродукции SARS-CoV-2 на основании проведенного обзора отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, гипергликемия, нарушения углеводного обмена, инсулино-резистентность, COVID-19, hyperglycemia, disorders of carbohydrate metabolism, insulin resistance, SARS-CoV-2

Для цитирования: Шаталова О. В., Глазова Г. М., Пономарева А. В. Синдром гипергликемии при новой коронавирусной инфекции // Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 1. С. 18–21.

Вспышка заболеваемости новой коронавирусной инфекцией впервые была зафиксирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 г. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. 11 марта 2020 г. COVID-19 приобрел статус пандемии [1]. По состоянию на 30 декабря 2021 г. зарегистрировано свыше 285 млн случаев заболевания по всему миру; подтверждено более 5,0 млн летальных исходов заболевания, что делает пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории.

Данному заболеванию подвержены люди разного возраста и пола, национальности и рас на всех континентах, однако чаще новая коронавирусная инфекция регистрируется у людей при наличии сопутствующей патологии (90 % пациентов, поступивших с COVID-19), такой как артериальная гипертония (49,7 %), ожирение (48,3 %), хронические заболевания легких (34,6 %), сахарный диабет (28,3 %) и сердечно-сосудистые заболевания (27,8 %) [2].

Согласно результатам ретроспективного когортного исследования, проведенного J. Wu, J. Huang, G. Zhu et al. повышение уровня глюкозы в крови при поступлении в инфекционные госпитали было независимым фактором риска прогрессирования до критического состояния или смерти среди больных (ОР = 1,30, 95 % ДИ 1,03–1,63, $p = 0,026$); повышение начального уровня глюкозы в крови среди больных в критическом состоянии было независимым фактором риска внутрибольничной смертности (ОР = 1,84, 95 % ДИ 1,14–2,98, $p = 0,013$) [3].

Очевидной становится проблема синдрома гипергликемии при COVID-19, механизмы ее развития и поиск методов коррекции.

Механизмы развития гипергликемии

На данный момент можно выделить несколько вариантов развития гипергликемии у больных COVID-19. Стрессовая гипергликемия – это повышение уровня глюкозы крови при различных стрессовых состояниях среди больных, у которых ранее не были зарегистрированы нарушения углеводного обмена. Она может возникать при массивных повреждениях,

больших оперативных вмешательствах, остро развившихся заболеваниях, в том числе инфекционных, что особенно актуально в период пандемии новой коронавирусной инфекции. В раннем отчете из Уханя, Китай, описывалась гипергликемия у 51 % пациентов с новой коронавирусной инфекцией [4]. По данным одного из исследований, в США из 1 122 среди госпитализированных пациентов без сахарного диабета (СД) и назначения терапии глюкокортикоидами в анамнезе у 257 (22,9 %) была отмечена транзиторная гипергликемия. У пациентов с неконтролируемой транзиторной стрессовой гипергликемией был высокий уровень смертности [5].

Таким образом, стрессовая гипергликемия при новой коронавирусной инфекции встречается достаточно часто и требует проведения вмешательства с целью снижения уровня смертности.

Гипергликемия при COVID-19 может быть обусловлена несколькими механизмами, связанными с экспрессией АПФ-2 на β -клетках поджелудочной железы, активацией врожденной иммунной системы, повышенной выработкой контринсулярных гормонов как адаптации к стрессовой ситуации [6].

Известно, что при попадании в организм SARS-CoV-2 взаимодействует с рецептором – ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ2). Высокая экспрессия рецепторов АПФ2 отмечается в слизистых оболочках верхних дыхательных путей, альвеолах 2-го типа, кардиомиоцитах, проксимальных почечных канальцах, печени, слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника, а также клетках поджелудочной железы [7].

При взаимодействии SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 вирус оказывает прямое цитотоксическое действие на цитоплазматическую мембрану β -клеток поджелудочной железы, при этом возникает размножение и персистенция вирусных частиц в пораженной клетке, что, в свою очередь, приводит в последующем к ее гибели [6].

Опосредованное поражение β -клеток поджелудочной железы связано со снижением их функционального состояния, которое обусловлено уменьшением экспрессии АПФ2 на поверхности клеток после проникновения SARS-CoV-2 в них.

Известно, что АПФ2 оказывает протективное действие на функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы. АПФ2 вызывает увеличение активности ангиотензина 1–7, под действием которого происходит увеличение пролиферации клеток, уменьшение локального воспаления, образования свободных радикалов, замедление апоптоза клеток [7]. Также АПФ2 вызывает снижение активности ангиотензина II, который замедляет пролиферацию клеток, способствует развитию локального воспаления, образованию активных форм кислорода и ускорению апоптоза клеток тканей.

Таким образом, уменьшение экспрессии АПФ2 на поверхности панкреатических β -клеток вызывает снижение их функциональной активности, что может, в свою очередь, обусловить развитие недостаточной секреции инсулина и гипергликемии [8].

Другой механизм развития гипергликемии при COVID-19 связан с активацией врожденного иммунитета. В данном случае вирусная инфекция запускает неспецифическую реакцию иммунного ответа, который приводит к развитию системной воспалительной реакции и запуску апоптоза клеток организма. На данный момент известно, что развитие СД 1-го типа происходит путем Т-клеточно-опосредованной деструкции β -клеток поджелудочной железы, а развитие СД 2-го типа ассоциировано с генерализованным системным воспалением и активацией неспецифического врожденного иммунитета [10, 11].

Среди пациентов с COVID-19 и СД распространены более высокие показатели сывороточных биомаркеров, связанные с воспалением, таких как ИЛ-6, С-реактивный белок, сывороточный ферритин, D-димер, что свидетельствует о большей роли гипергликемии в потенцировании воспалительной реакции вплоть до развития «цитокинового шторма» [12]. В то же время провоспалительные цитокины способствуют снижению чувствительности к инсулину, тем самым приводя к повышению инсулинорезистентности периферических тканей и усугублению гипергликемии [13]. Определенный вклад для ухудшения прогноза при COVID-19 и СД вносит ожирение. Ожирение, распространенное среди многих больных с СД, способствует

поддержанию системного воспаления из-за выработки провоспалительных цитокинов [14].

Отдельное внимание в механизме развития гипергликемии при COVID-19 следует уделить роли контринсулярных гормонов – глюкокортикоидов, глюкагона, соматотропного гормона, тиреоидных гормонов и катехоламинов, вырабатываемых организмом с целью адаптации к стрессовой ситуации [6]. Глюкокортикоиды увеличивают глюконеогенез в печени, липолитические эффекты адреналина и соматотропного гормона в жировой ткани, уменьшают поступление глюкозы в мышцы, блокируя эффекты инсулина на уровне мембранных ферментов-переносчиков. Глюкагон усиливает гликогенолиз, глюконеогенез, кетогенез в печени, липолиз в жировой ткани. Соматотропный гормон увеличивает гликогенолиз в печени (через активацию образования глюкагона), липолиз в жировой ткани (через повышение чувствительности адипоцитов к адреналину и тиреоидным гормонам), активность инсулиназы печени, разрушающей инсулин, контринсулярное действие глюкокортикоидов. Тиреоидные гормоны увеличивают гликогенолиз в печени и мышцах, активность гексокиназы в кишечнике, обуславливающей усиление всасывания глюкозы в кровь, активность инсулиназы печени, разрушающей инсулин. Адреналин усиливает гликогенолиз в печени и мышцах, липолиз в жировой ткани, секрецию глюкагона [15]. Таким образом, контринсулярные гормоны оказывают влияние на обмен веществ, вызывая гипергликемию и усиливая инсулинорезистентность. Также катехоламины приводят

к снижению выработки серотонина и его продуктов обмена, что ведет к уменьшению выделения из эндотелиальных клеток оксида азота, повышению образования свободных радикалов, уменьшению активности антиоксидантной защиты и активации оксидативного стресса. В случае возникновения системного воспаления и повреждения в зависимости от возможности адаптивных систем организма гипергликемия может иметь транзиторный или постоянный характер [16].

Таким образом, к механизмам развития гипергликемии при новой коронавирусной инфекции можно отнести прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2, опосредованное действием, обусловленное снижением экспрессии АПФ2 на поверхности клеток поджелудочной железы, активацию механизмов врожденного иммунитета с развитием системной воспалительной реакции, действие контринсулярных гормонов, усиливающих инсулинорезистентность и оксидативный стресс.

Заключение

Учитывая связь гипергликемии с ухудшением прогноза COVID-19, необходимо проводить тщательный контроль гликемии у всех больных новой коронавирусной инфекцией и в случае необходимости осуществлять коррекцию гипергликемии. Также, учитывая возможность развития стойкого повреждения β -клеток поджелудочной железы, необходимо проводить контроль гликемии у выздоровевших больных с целью профилактики нарушений углеводного обмена.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet] 2020. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 / S. Garg, L. Kim, M. Whitaker [et al.] // MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020. Vol. 69, no. 15. P. 458–464.
3. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study / J. Wu, J. Huang, G. Zhu [et al.] // BMJ Open Diabetes Research & Care. 2020. Vol. 8, no. 1. P. e001476.
4. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes / G. Iacobellis, C. Penaherrera, L. Bermudez [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. 2020. Vol. 164. P. 108185.
5. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States / B. Bode, V. Garrett, J. Messler [et al.] // Journal of Diabetes Science and Technology. 2020. Vol. 14, no. 4. P. 813–821.

6. Hyperglycemia and possible mechanisms of β -cell damage in patients with COVID-19 / Z. A. Kalmykova, I. V. Kononenko, I. A. Sklyanik [et al.] // *Diabetes mellitus*. 2020. Vol. 23, no. 3. P. 229–234. URL: <https://doi.org/10.14341/dm12485>.
7. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] // *Frontiers of Medicine*. 2020. Vol. 14, no. 2. P. 185–192. URL: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
8. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis / A. Simões e Silva, K. Silveira, A. Ferreira, M. Teixeira // *British Journal of Pharmacology*. 2013. Vol. 169, no. 3. P. 477–492. URL: <https://doi.org/10.1111/bph.12159>.
9. *Battle D.* ACE2 and Diabetes: ACE of ACEs? / D. Battle, M. Jose Soler, M. Ye // *Diabetes*. 2010. Vol. 59, no. 12. P. 2994–2996. URL: <https://doi.org/10.2337/db10-1205>.
10. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome / F. Emanuela, M. Grazia, D. Marco [et al.] // *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2012. Vol. 2012. P. 1–7.
11. Signaling pathways of β -cell death in type 2 diabetes mellitus: the role of innate immunity / Z. A. Kalmykova, I. V. Kononenko, O. M. Smirnova [et al.] // *Diabetes mellitus*. 2020. Vol. 23(2) P. 174–184. URL: <https://doi.org/10.14341/DM10242>
12. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes / Y. Yan, Y. Yang, F. Wang [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2020. Vol. 8(1). P. 1–8.
13. *Pal R., Bhadada S.* COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics // *Diabetes Metab Syndr*. 2020. Vol. 14(4). P. 513–517. URL: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
14. *Maffetone P. B., Laursen P.* The Perfect Storm: Coronavirus (Covid-19) Pandemic Meets Overfat Pandemic / P. Maffetone // *Frontiers in Public Health*. 2020. Vol. 8.
15. *Овсянников В. Г.* Нарушения углеводного обмена / В кн. *Общая патология (патологическая физиология). Часть I (общая патофизиология)*. Изд. 4. – Ростов-н/Д: ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2017. С. 158–164.
16. *Мельниченко Г. А., Глинка И. В., Суровцева Д. М.* Другие типы диабета: контринсулярные гормоны и генетическая предрасположенность, новые возможности диагностики и лечения // *Вестник РАМН*. 2012. Т. 67. № 1. С. 50–53.

Информация об авторах

Шаталова О. В. – профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, Волгоград, Россия

Глазова Г. М. – аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Пономарева А. В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 07.02.2022; одобрена после рецензирования 14.02.2022; принята к публикации 18.02.2022