

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра эндокринологии

## **ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО  
2020

УДК 616.4:616.98COVID-19:578.834.1SARS-CoV-2]-082(075.9)

ББК 54.15я 73

О 64

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 4 от 28.05.2020

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного  
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»  
от 09 июля 2020 года (протокол № 5)

#### **Авторы:**

*Данилова Л.И.*, заведующий кафедрой эндокринологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор

*Бурко И.И.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

*Валуевич В.В.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

*Романовский А.А.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

*Луцник М.Л.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

*Радюк Д.В.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

#### **Рецензенты:**

Митьковская Н.П., заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», д.м.н., профессор 2-ая кафедра внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

О 64      **Организация** оказания эндокринологической помощи в условиях COVID-19 :  
учеб.-метод. пособие /Л.И. Данилова, И.И. Бурко, В.В. Валуевич, М.Л. Луцник,  
Д.В. Радюк, А.А. Романовский. – Минск : БелМАПО, 2020. – 61 с.

ISBN 978-985-584-473-1

В учебно-методическом пособии описаны современные представления об особенностях организации эндокринологической помощи в условиях пандемии COVID-19.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Эндокринология», «Общая врачебная практика», «Терапия», «Акушерство и гинекология», «Неврология», а также повышения квалификации врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-неврологов, врачей-хирургов.

УДК 616.4:616.98COVID-19:578.834.1SARS-CoV-2]-082(075.9)  
ББК 54.15я 73

**ISBN 978-985-584-473-1**

© Данилова Л.И., Бурко И.И.,  
Валуевич В.В. и др., 2020  
© Оформление БелМАПО, 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19	6
ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ COVID-19	15
ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19	24
НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19	34
ЭНДОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМ И COVID-19	39
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И COVID-19	48
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И COVID-19	52
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	54

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКТГ** - адренокортикотропный гормон
- АПФ** – ангиотензинпревращающий фермент
- ВЭН** – водно-электролитные нарушения
- ГГС** – гиперосмолярное гипергликемическое состояние
- ГСД** – гестационный сахарный диабет
- ДКА** – диабетический кетоацидоз
- ИФР** – инсулиноподобный фактор роста
- ЛА** – лактатацидоз
- НСД** – несахарный диабет
- НТГ** – нарушенная толерантность к глюкозе
- ОГТТ** – оральная глюкозотолерантная проба
- ОИТР/ICU** – отделение интенсивной терапии и реанимации/intensive care unit
- ПРЛ** – пролактин
- свТ4** – свободный тироксин
- СД** – сахарный диабет
- ТАБ** – тонкоигольно-аспирационная биопсия
- ТТГ** – тиротропный гормон
- ЩЖ** – щитовидная железа
- ADA** – Американская диабетическая ассоциация
- EMA** – Европейское Медицинское Агентство
- FDA** – агентство по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
- IDF** – Международная Федерация Диабета
- SSTR** – рецептор к соматостатину
- UFC** – свободный кортизол мочи
- HbA1c** – гликированный гемоглобин

## ВВЕДЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19 госпитализация плановых пациентов в эндокринологические отделения должна быть полностью прекращена до момента улучшения эпидемиологической обстановки. Для пациентов, не нуждающихся в неотложном лечении, диагностические тесты в условиях стационара с заборами биоматериала для определения биохимических и гормональных показателей могут быть отложены без значительного риска для ухудшения качества здоровья.

В настоящих условиях, госпитализация и лечение пациентов с эндокринными заболеваниями должны осуществляться только по неотложным показаниям. Показания к неотложной госпитализации и лечению в условиях пандемии COVID-19: острые осложнения сахарного диабета (гипергликемическая кетоацидотическая кома, гипергликемическая гиперосмолярная кома, лактацидемическая кома, гипогликемическая кома), острая надпочечниковая недостаточность, гиперкальциемическая кома (при не диагностированном ранее первичном гиперпаратирозе), тиротоксическая и микседематозная кома.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Эндокринология» (дисциплины «Заболевания островкового аппарата поджелудочной железы и ожирение», «Заболевания щитовидной и паращитовидной желез», «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, половых желез»), «Общая врачебная практика» (дисциплина «Внутренние болезни»), «Терапия» (дисциплина «Дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний»), «Акушерство и гинекология» (дисциплина «Акушерство»), «Неврология» (дисциплина «Частная неврология и вопросы нейрохирургии»), а также повышения квалификации врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-неврологов, врачей-хирургов.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19

Наблюдаемая высокая частота осложнений и негативных исходов ряда респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19, у лиц с сахарным диабетом (СД) активно обсуждается в медицинских кругах всего мира. Проводится анализ патогенетических факторов формирования сниженного противовирусного и противомикробного иммунитета, лидирующих механизмов быстрого развития и прогрессирования критических состояний, включая тяжелые формы острого респираторного дистресс-синдрома, септического состояния, сосудистых катастроф, полиорганной недостаточности.

Количество зарегистрированных случаев СД в мире достигло 463 млн. Истинное число больных СД 2 типа, как полагают, в два раза выше. Наибольшее число пациентов с сахарным диабетом наблюдается в Китае и достигает – 116 млн.

**Качество метаболической компенсации диабета определяет не только темпы прогрессирования его осложнений, но и состояние противовирусного и противомикробного иммунитета.** Завершенный мета-анализ метаболического контроля СД 2 типа в разных странах продемонстрировал крайне высокие цифры отсутствия оптимальной коррекции углеводного и липидного обмена у лиц с СД 2 и 1 типов, что объясняет более высокие риски летальности при инфицировании COVID-19, SARS.

Международная Федерация Диабета (IDF) в марте 2020 г. представила международной общественности краткое руководство по ведению сахарного диабета в условиях пандемии, предназначенное, в первую очередь, для интернистов разных специальностей. В этом документе четко описаны основные осложнения СД и пути их минимизации. Указывается, **«что же происходит в организме лиц с сахарным диабетом во время острых респираторных вирусных инфекций, в том числе - гриппа, COVID-19?»**.

Следует дополнить, что развитие тяжелых острых респираторных вирусных инфекций у лиц с СД характеризуется не только колебаниями выброса контринсулярных гормонов, нарастанием гипергликемии, но и быстрыми перепадами параметров гликемии, ухудшением гомеостатических характеристик организма, возрастанием протромботического потенциала с формированием диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного гипергликемического состояния.

В руководстве IDF (2020) представлены разделы, касающиеся образовательных аспектов общения врача, пациента, его опекунов или родственников. Так в разделе **«На что следует обратить внимание пациента?»** отмечается, что при возникновении острого респираторного заболевания у пациента с СД необходимо обсудить с ним, его опекуном, родителями детей с СД целевые значения гликемии во время болезни, возможность изменения дозировки инсулина, при каких ситуациях

следует обратиться к врачу, частоту мониторинга уровня гликемии и кетонов. **Обращается внимание, что при острых респираторных вирусных инфекциях может потребоваться увеличение дозы инсулина.**

В разделе «**Когда обращаться к врачу?**» указано, что пациенты с СД должны обратиться к врачу:

- если они не уверены, что делать;
- если у них появилась неоднократная рвота (что может привести к дегидратации);
- если уровень гликемии остается высоким более 24 часов;
- если появились симптомы, которые могут свидетельствовать о развитии кетоацидоза: гликемия > 15 ммоль/л, жажда, рвота, учащенное дыхание, необычный запах изо рта, абдоминальная боль, спутанность сознания, кетоновые тела в моче.

Краткое руководство IDF (2020) для лечения СД во время острых респираторных вирусных инфекций, включает следующую информацию: «Если пациент с СД заболевает, следует выполнять указанные рекомендации, даже если уровень глюкозы в крови находится в пределах целевого диапазона:

- принимать лекарства от СД как обычно;
- контролировать гликемию каждые четыре часа;
- соблюдать обычный режим питания;
- увеличить объем выпиваемой жидкости (от 120 до 180 мл каждые полчаса);
- ежедневно контролировать массу тела;
- измерять температуру утром и вечером.

Логично разделены рекомендации для СД 1 и 2 типов.

Для лечения лиц с СД 2 типа представлена следующая информация:

- пациенты с СД 2 типа должны акцентировать внимание на симптомах, которые могут свидетельствовать о высоком уровне гликемии (жажда/сухость во рту, полиурия, повышенная утомляемость, потеря веса);
- целевой уровень гликемии должен быть 6-10 ммоль/л.

**Для пациентов, получающих таблетированную терапию,** указано:

- если пациент с СД 2 типа принимает **метформин**, то необходимо временно отменить этот препарат при тяжелом течении острой респираторной вирусной инфекции;
- альтернативно назначаются другие таблетированные лекарственные средства или инсулин;
- если нет гипогликемических состояний, то достаточно контролировать уровень гликемии 2 раза в сутки.

Хотелось бы обратить внимание, что речь об отмене метформина у пациентов с СД 2 типа идет именно при ситуациях тяжелого течения COVID-19, развития вирусного пневмонита, респираторного дистресс-синдрома. У критических пациентов идет накопление лактата, нарушение его метаболизма, что определяет целесообразность отмены данного бигуанида. Поскольку неверное толкование интернистами рекомендаций IDF (2020) в отношении метформина наблюдается во многих странах, срочно были опубликованы доказательства важности сохранения метформина в комплексной терапии СД 2 типа, предиабета вне тяжелого течения COVID-19.

Рекомендации IDF (2020) для лиц с СД 2 типа, получающих инсулинотерапию включают следующую информацию:

- если уровень гликемии > 10 ммоль/л, то необходимо увеличить дозу инсулина;
- мониторинг гликемии следует проводить каждые четыре часа, особенно если уровень гликемии > 15 ммоль/л;
- если уровень гликемии > 15 ммоль/л, то следует выполнить анализ мочи на кетоны.

В таблице 1 приведены адаптированные рекомендации IDF (2020) по мониторингу параметров гликемии и дозированию инсулина при отсутствии достижения целевого уровня глюкозы крови, в таблице 2 рекомендации IDF (2020) по коррекции дозы инсулина у лиц с СД 1 типа. **Расчет дополнительной дозы инсулинов короткого и ультракороткого действия IDF рекомендует осуществлять по формуле: 10%, 15% или 20% от суточной дозы всех видов инсулинов, получаемых пациентом.**

Таблица 1. Мониторинг параметров гликемии и дозирование инсулина при отсутствии достижения целевого уровня глюкозы крови

Концентрация гликемии	Дозирование инсулина	Мониторинг гликемии
10-15 ммоль/л	увеличение дозы	каждые 2-4 часа
>15 ммоль/л (+ кетонурия)	увеличение дозы	каждые 2 часа

Рассматриваемые рекомендации IDF (2020) по лечению лиц с СД 1 типа включают указания:

- инсулинотерапию не прекращать;
- дозу инсулина, скорее всего, потребуется увеличить; уровень гликемии следует проверять каждые 4 часа;
- целевые значения гликемии должны быть в интервале 6-10 ммоль/л.

В связи с ростом применения **помповой инсулинотерапии при СД** – в рекомендациях IDF 2020 отдельно приведены алгоритмы коррекции гиперглике-



мии в зависимости от наличия и выраженности кетонурии (кетонемии), что представлено на рисунках 1 и 2.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы инсулина у лиц с СД 1 типа

Гликемия (ммоль/л, мг/дл)	Кетонемия (ммоль/л)	Дозирование инсулина, *готовность к проведению инфузионной терапии
<3.9 [70]	-	снижение дозы инсулинов, <b>при рвоте проинформируйте медицинский персонал</b>
4.0-16.0 [72-288]	<0.6	обычные дозы инсулинов
4.0-16.0 [72-288]	≥0.6	увеличение дозы инсулинов короткого или ультракороткого действия на 10% от суточной дозы на фоне обычных доз базального инсулина
>16.0 [288]	<0.6	увеличение дозы инсулинов короткого или ультракороткого действия на 10% от суточной дозы на фоне обычных доз базального инсулина
>16.0 [288]	≥0.7-1.4	увеличение дозы инсулинов короткого или ультракороткого действия на 15% от суточной дозы на фоне обычных доз базального инсулина
>16.0 [288]	≥1.5-3.0	увеличение дозы инсулинов короткого или ультракороткого действия на 20% от суточной дозы на фоне обычных доз базального инсулина, <b>проинформируйте медицинский персонал как можно скорее</b>

При анализе информации, приведенной в руководстве IDF (2020), обращает на себя внимание отсутствие на данный момент отдельно выделенных рекомендаций для отделений интенсивной терапии и реанимации (ОИТР/ICU), а интервал целевых значений гликемии для пациентов с СД 2 типа составляет 6-10 ммоль/л. В случае СД 1 типа значения более 10 ммоль/л предполагают обязательный контроль кетонемии или кетонурии.

Между тем международные подходы к ведению интрагоспитальной гипергликемии, а также наш собственный опыт говорят о целесообразности индивидуализации целевых величин гликемии при внутривенном введении короткого или ультракороткого инсулина в ОИТР исходя из их метаболического статуса пациентов и ожидаемого прогноза для жизни. Согласно многочисленным исследованиям – исходы и показатели выживаемости выше при более низких целевых значениях гликемии. Можно ли переносить этот клинический опыт на ситуацию интрагоспитальной гипергликемии при COVID-19 покажут результаты анализа эффективности разных лечебных подходов в ОИТР в настоящих условиях.

## Протокол коррекции гипергликемии у пациентов на помповой инсулинотерапии

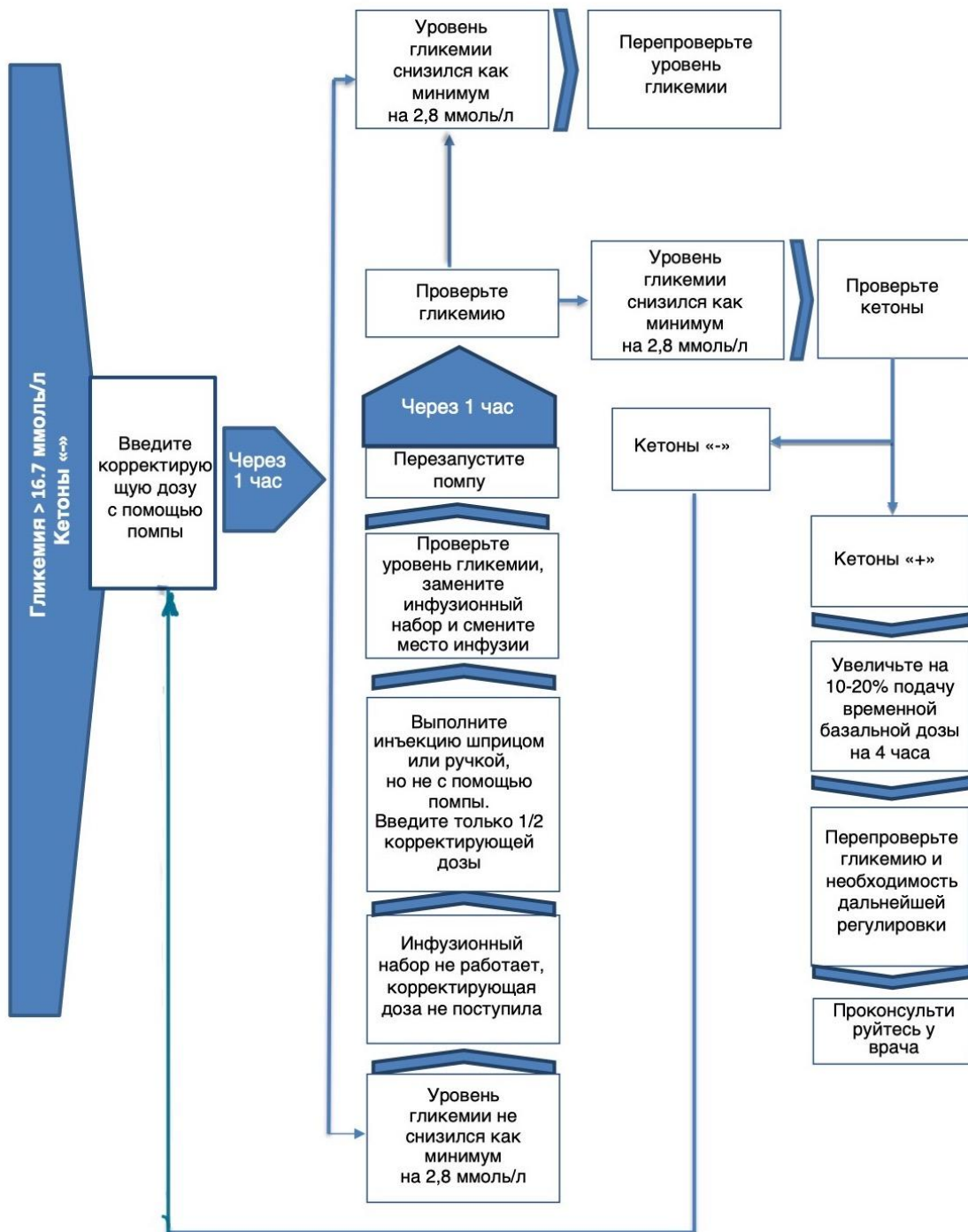
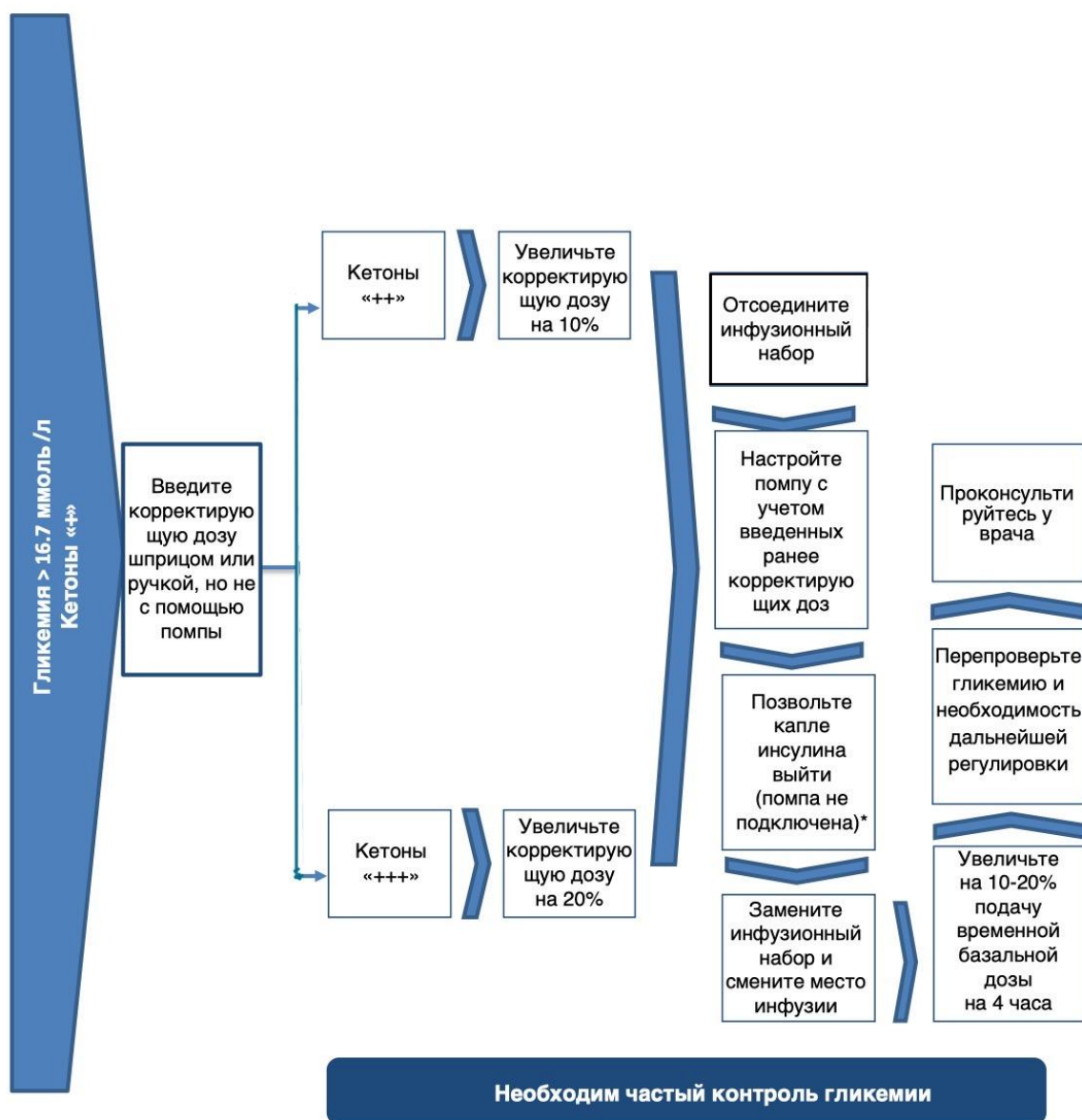


Рисунок 1. Алгоритм коррекции гипергликемии при помповой инсулинотерапии (кетоны «-») (IDF, 2020)



\* Это «ложный» болюс, позволяющий контролировать заполнение системы инсулином

Рисунок 2. Алгоритм коррекции гипергликемии при помповой инсулинотерапии (кетоны «+») (IDF, 2020)

Дисгликемия (в форме гипер- и гипогликемии, а также - неадекватной вариабельности параметров гликемии) развивается у большинства пациентов в критическом состоянии вне зависимости от наличия в анамнезе верифицированного диагноза СД. Нарушения параметров гликемии у таких пациентов ассоциированы с возрастанием смертности и осложнений. Результаты наблюдений последних десятилетий подтверждают, что качественный гликемический контроль улучшает клинические исходы в этой группе пациентов. Для проведения дифференциальной диагностики генеза впервые зарегистрированной дисгликемии на фоне COVID-19 крайне важны

исследования гликированного гемоглобина (HbA1c). Содержание HbA1c в эритроцитах человека достигает 5% от общего количества гемоглобина и существенно повышено при СД. HbA1c образуется в результате неферментативного присоединения глюкозы к концевой аминокислоте β-цепи. Важно, что скорость реакции гликирования пропорциональна концентрации глюкозы в плазме крови и повышение величин HbA1c отражает увеличение средней концентрации глюкозы в крови в течение периода средней продолжительности жизни эритроцитов – около 120 дней, что позволяет проводить дифференциальную диагностику стрессорной гипергликемии и случаев впервые диагностируемого СД в ОИТР.

Как известно, механизмы развития стрессорной гипергликемии включают не только гиперпродукцию контррегуляторных гормонов (катехоламинов, кортизола, гормона роста, глюкагона), но и экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α и др.), нарушение биологического действия инсулина и процессов его рецепции из-за воспаления, угнетение секреторной функции β-клеток. Вносят вклад введение кортикостероидов, парентеральное питание и т.д.

Противовоспалительное действие лекарственных форм инсулина, открытия его уникальных биологических функций в организме человека, включая головной мозг, понимание эпигеномных и молекулярно-метаболических последствий высоких концентраций глюкозы – определяют сохраняющийся интерес к разработке оптимальных протоколов введения пациентов с критическими состояниями в ОИТР. Опубликованные результаты ведения кардиологических пациентов палат интенсивной терапии с использованием компьютеризированного протокола внутривенного введения инсулина с жесткими целевыми величинами глюкозы венозной крови (80-110 мг/дл вместо 90-140 мг/дл) при низком числе тяжелых гипогликемий позволили сделать многообещающее заключение – достижение жестких параметров гликемии эффективно для увеличения выживаемости пациентов. Использование современных компьютеризированных протоколов внутривенного введения инсулина минимизирует риски гипогликемий. Пересмотрены требования Американской диабетической ассоциации (ADA) к проведению инсулинотерапии в отделениях/палатах интенсивной терапии, направленные на исключение письменных протоколов с формальным подбором дозы инсулина на основании шаблонных интервалов гликемии. Это нашло отражение в стандартах оказания помощи госпитализированным пациентам в 2019 г.

Публикуются новые доказательства перспективности и возможности достижения «жестких» параметров гликемии с применением современных систем мониторинга гликемии и разрабатываемых компьютеризированных программ титрации дозы внутривенного инсулина, что позволит минимизировать негативные исходы у критических пациентов ОИТР с гипергликемией и COVID-19.

Одним из новых направлений в лечении пациентов с респираторным дистресс-синдромом, включая лиц с СД, рассматривают применение рекомбинантного ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 типа (АПФ-2). Однако после ряда взаимоисключающих публикаций, появились более осторожные трактовки возможной целесообразности поиска средств, влияющих на экспрессию АПФ-2. Известно, что функция АПФ-2 противоположна таковой АПФ. АПФ преобразует ангиотензин I в ангиотензин II, являющийся вазоконстриктором. АПФ-2 превращает ангиотензин II в ангиотензин-(1-7), вызывающий расширение сосудов после связывания с рецептором Mas в сосудистом русле. Пониженная экспрессия АПФ-2 наблюдалась на экспериментальных моделях повреждения легких, вызванных SARS CoV2. Рекомбинантный АПФ-2 улучшал легочный кровоток и оксигенацию в эксперименте с повреждением легочной ткани. Дискутируемая версия о АПФ-2 как основной детерминанте повреждения легких, вызываемого SARS CoV2, признается не всеми. Представлены результаты небольшого исследования на 10 пациентах с острым респираторным дистресс-синдромом, подтверждающие, что рекомбинантный АПФ-2 хорошо переносился и приводил к возрастанию ангиотензина-(1-7).

В ближайшем будущем будут завершены исследования эффективности внутривенного введения крайне высоких доз витамина С – 15 г/сутки у тяжелых пациентов с COVID-19 и пневмонией. Полагают, что в критических ситуациях происходит быстрое метаболизирование витамина С и для поддержания более высоких его концентраций необходимы такие дозы. В февральской публикации 2020 г. из США речь шла о лицах с COVID-19 и пневмонией, переведенных в ОИТР из-за тяжелого респираторного дистресс-синдрома или септического шока и у которых проводили внутривенное введение витамина С в дозе 15 г/сутки в течение 4-5 дней, достигая снижения показателей летальности. В ряде случаев параллельно вводили внутривенно гидрокортизон, но авторы другой работы из США уверяют об отсутствии существенного позитивного эффекта системного введения гидрокортизона и рассуждают о нецелесообразности такой схемы у госпитализированных с COVID-19. В Ухане (КНР) стартовало новое клиническое исследование, зарегистрированное на сайте [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (идентификационный номер: NCT04264533), по оценке эффективности внутривенных инфузий витамина С у тяжелых пациентов с пневмонией и COVID-19. Обсуждается целесообразность внутривенного введения лекарственных форм тиамин у критических пациентов для улучшения показателей оксигенации крови.

На настоящий момент каждая страна использует временные Национальные протоколы оказания медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19. Несмотря на своевременные публикации рекомендаций Международной федерации диабета, Международного и Европейского эндокринологических обществ, в около-медицинских кругах появляются непроверенные комментарии о защитной роли от

инфицирования и тяжелого течения COVID-19 старта приема профилактических доз ряда витаминов, включая витамин С и Д. Имеет место недопонимание медицинской информации, когда на первое место в профилактике коронавирусной инфекции отводится не соблюдению рекомендуемых гигиенических мер, включая самоизоляцию лиц с СД и неоптимальному самоконтролю гликемии и артериального давления, а приему витаминов или отдельных продуктов. Ситуации инфицирования, развития респираторного дистресс-синдрома определяют иные протоколы применения высоких доз витамина С, тиамин, причем, парентерально в центрах, где проводятся зарегистрированные клинические испытания.

Многочисленные мировые публикации десятилетиями обращали внимание на высокую распространенность недостаточности и дефицита витамина Д в разных популяциях. Наши собственные исследования в течение 10 лет и работы наших коллег свидетельствуют о высокой частоте дефицита и недостаточности витамина Д у разных групп обследованных в Республике Беларусь. Особенно распространены нарушения статуса витамина Д у лиц с избыточной массой тела, ожирением, у пациентов с сахарным диабетом. Безусловно, профилактические дозы витамина Д в виде его разных форм должны получать все группы населения Беларуси, включая пациентов с СД, но ориентировать население, что коррекция статуса витамина Д способна изменить глобально темпы репликации вируса и тяжесть инфекции, по-видимому, пока преждевременно.

Стартовало несколько клинических исследований, включая применение парентеральных лекарственных форм витамина Д у пациентов ОИТР в г. Атланта (США). Несмотря на широкое позиционирование мнения, что микронутриенты с самым сильным доказательством иммунной поддержки - это витамины С и Д, а также цинк, обращается внимание на необходимость обоснования их преимуществ в условиях инфицирования - «требуется лучший дизайн клинических исследований на людях, касающийся дозировки и комбинаций микронутриентов в разных популяциях».

Проводимый в разных странах мира анализ эффективности применения различных лечебных подходов при COVID-19 у лиц с СД позволит выделить в дальнейшем критерии персонификации помощи диабетологическим пациентам разных возрастных групп и разных этносов.

## ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ COVID-19

Лечение диабетических ком является сложной задачей и в обычных условиях, а ведение пациентов с диабетом в условиях пандемии COVID-19 или инфекции COVID-19 имеет некоторые особенности. В клинической практике выделяют 4 вида диабетических ком и прекоматозных состояний: кетоацидотическая кома или диабетический кетоацидоз (ДКА), гиперосмолярная кома или гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС), лактатацидоз (ЛА), гипогликемическая кома или гипогликемия.

Информация о том, как COVID-19 влияет на развитие острых осложнений диабета (диабетических ком), основана на текущих знаниях об этом инфекционном заболевании и будет обновляться по мере получения новых научных данных. Выдвигаются гипотезы о повреждении В-клеток или угнетении фермента дипептидилпептидазы-4 при развитии COVID-19. Клиническая значимость вышеупомянутых механизмов в настоящее время неясна и требует дальнейшего изучения.

Практикующим врачам наиболее важно знать об осложнениях и последствиях COVID-19 для пациентов с диабетом.

***В условиях пандемии основная задача эндокринологов и врачей общей практики – профилактика диабетических ком.*** Этот постулат объясняется следующими соображениями:

- диабетические комы требуют госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, которые перегружены в условиях эпидемии;
- острое осложнение диабета в сочетании с COVID-19 повышает риск летального исхода, который до 50% выше у пациентов с диабетом, чем у тех, у кого нет диабета;
- поступление пациента с диабетической комой без сопутствующего COVID-19 в стационар резко повышает риск заражения этой инфекцией от других пациентов.

### **Профилактика COVID-19 у лиц с сахарным диабетом**

Профилактика острых осложнений диабета в данном случае включает два аспекта. Первый – это собственно профилактика COVID-19 у диабетиков, которая включает в себя хорошо известные меры социального дистанцирования. Второй – это профилактика развития диабетической комы. Второй аспект входит в компетенцию врача, а также зависит от уровня знаний пациента, которые он получил в Школе диабета.

Вероятность заражения вирусом SARS-CoV-2 у людей с диабетом при удовлетворительной компенсации не выше, чем у населения в целом. Но лица с диабетом

сталкиваются с более высокой частотой серьезных осложнений COVID-19, включая респираторный дистресс-синдром взрослых и полиорганную недостаточность, особенно при неудовлетворительной компенсации диабета. В целом риск, который несет COVID-19, будет одинаков для пациентов с 1-м и 2-м типами диабета. Важно, что люди с любым типом диабета различаются по возрасту, наличию хронических осложнений и тому, насколько хорошо они справляются со своим заболеванием.

Поскольку COVID-19 является более серьезным заболеванием, чем сезонный грипп у всех, включая людей с диабетом, то все стандартные меры предосторожности во избежание заражения, о которых информировано общество, имеют еще большее профилактическое значение при коронавирусной пандемии, о чем должны получать информацию пациенты с сахарным диабетом и члены их семей.

Метаболический и гликемический контроль у пациентов, которые еще не были инфицированы вирусом SARS-CoV-2, должен быть усилен, что станет важным средством первичной профилактики заболевания COVID-19. Это включает в себя не только самоконтроль гликемии, достижение ее целевых величин, но и адекватное лечение артериальной гипертензии и дислипидемии. Рекомендуются дистанционные консультации с лечащим врачом по телефону или интернету.

В случае появления у пациента с СД лихорадки, сухого кашля и одышки необходимо немедленно позвонить в поликлинику по месту жительства или вызвать бригаду скорой помощи. В условиях пандемии пациенты с сахарным диабетом могут быть госпитализированы в инфекционные больницы, где консультации эндокринолога не всегда доступны. Это требует повышения осведомленности о диабетических комах врачей различных специальностей.

При заболевании вирусной инфекцией или пневмонией люди с диабетом сталкиваются с повышенным риском развития диабетического кетоацидоза (ДКА), который обычно наблюдается при 1 типе диабета; гиперосмолярного гипергликемического состояния, - которое чаще наблюдается при СД 2 типа или лактатацидоза, который обычно сопровождает сепсис. Сепсис и септический шок являются одними из наиболее серьезных осложнений, с которыми сталкиваются пациенты с COVID-19.

Основой профилактики диабетических ком является постоянный самоконтроль глюкозы в крови. Если уровень гликемии у пациента в течение дня дважды превышает 13,3 ммоль/л, то необходимо проверить наличие кетонов в моче при помощи специальных тест-полосок (типа Уротест или др.). При наличии кетонов в моче следует немедленно позвонить в поликлинику по месту жительства и обсудить с врачом необходимость коррекции глюкозоснижающей терапии и профилактику усугубления тяжести состояния.



## **Принципы диагностики и лечения острых осложнений диабета**

**Диабетический кетоацидоз (ДКА)** – это острое осложнение СД, возникающее в результате абсолютного или относительного дефицита инсулина, с гипергликемией, кетонурией, метаболическим ацидозом и различной степенью нарушения сознания или без него, при котором необходима экстренная госпитализация. Основная причина ДКА - дефицит инсулина.

**Клинические проявления:** полидипсия, полиурия, слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, признаки дегидратации и гиповолемии, одышка или дыхание Куссмауля, боли в животе, напряжение и болезненность брюшной стенки, парез кишечника, нарушение сознания вплоть до комы.

**Провоцирующие факторы ДКА:** интеркуррентные заболевания, операции и травмы; пропуск или отмена инсулина, ошибки в технике инъекций, неисправность средств для введения инсулина; недостаточный самоконтроль гликемии, невыполнение правил самостоятельного повышения дозы инсулина; манифестация СД, особенно 1 типа; длительное применение лекарственных средств, ассоциированных с повышением гликемии (глюкокортикостероиды, атипичные антипсихотики, большие дозы диуретиков); в редких случаях, при использовании эмпаглифлозина возможно развитие эугликемического ДКА.

### **Диагностические критерии ДКА:**

- уровень глюкозы плазмы/сыворотки  $> 13$  ммоль/л;
- кетонурия ( $\geq ++$ );
- уровень рН  $< 7,3$ ;
- уровень бикарбоната  $< 15$  ммоль/л.

### **Классификация ДКА по степени тяжести:**

ДКА легкой степени;

ДКА средней степени;

ДКА тяжелой степени.

### **Степени тяжести ДКА:**

**ДКА легкой степени:** рН крови 7,25-7,3; дефицит буферных оснований 8-15 ммоль/л; бикарбонат 15-18 ммоль/л, парциальное давление углекислого газа  $P_{aCO_2}$  в нормальных пределах 35-40 мм.рт.ст.; гликемия более 15 ммоль/л; ацетонурия, нарушения сознания нет;

**ДКА средней степени тяжести:** рН крови 7,0-7,24; дефицит буферных оснований 16-20 ммоль/л; бикарбонат 10-14 ммоль/л, парциальное давление углекислого газа  $P_{aCO_2}$  в пределах 25-35 мм.рт.ст.; гликемия более 20 ммоль/л; ацетонурия, нарушения сознания нет или может появляться сонливость, оглушенность;

**ДКА тяжелой степени:** рН артериальной крови  $< 7,0$ ; дефицит буферных оснований более 20 ммоль/л; бикарбонат  $< 10$  ммоль/л, парциальное давление углекис-

лого газа  $\text{PaCO}_2$  менее 25 мм.рт.ст.; гликемия более 25 ммоль/л; ацетонурия, сопор или кома.

### **Цели лечения ДКА:**

- регидратация и восстановление ОЦК;
- коррекция электролитного дисбаланса;
- устранение инсулиновой недостаточности;
- коррекция КЩС;
- симптоматическая терапия.

### **Лечение ДКА**

*Регидратацию* проводят 0,9% раствором натрия хлорида. Скорость регидратации определяется индивидуально в зависимости от степени обезвоженности и сопутствующей патологии. Общий объем инфузии в первые 24 часа терапии – не более 10 % массы тела. При гликемии  $\leq 13$  ммоль/л добавить раствор 5 % глюкозы (+ 3–4 ЕД инсулина короткого действия на каждые 20 г глюкозы) для профилактики гипогликемии и поддержания осмолярности плазмы крови, если пациент не может принимать пищу.

*Инсулинотерапия:* начальная доза инсулина короткого действия **0,15 ед/кг** внутривенно **болюсно**, далее постоянная инфузия по **0,1 ед/кг в час** с использованием инфузомата (или внутривенно капельно в 0,9 % растворе NaCl, или 1 раз в час шприцем в инфузионную систему внутривенно болюсно (медленно).

**Скорость снижения гликемии – не более 5,5 ммоль/л/час.**

Коррекция дозы инсулина с учетом уровня гликемии.

Перевод на подкожное введение инсулина короткого действия каждые 4 – 6 часов в сочетании с инсулином продленного действия при улучшении состояния.

*Коррекция электролитного дисбаланса.* Скорость внутривенного введения хлорида калия зависит от уровня калия в крови:

при уровне  $\text{K}^+$  менее 3 ммоль/л – 3 г в час (введение инсулина не рекомендуется);

при уровне  $\text{K}^+$  3 – 3,9 ммоль/л – 2 г в час;

при уровне  $\text{K}^+$  4 – 4,9 – 1,5 г в час;

при уровне  $\text{K}^+$  5 – 5,5 – 1 г в час;

**при уровне  $\text{K}^+$  более 5,5 ммоль/л – хлорид калия не вводить.**

*Коррекция КЩС:*

Этиологическое лечение метаболического ацидоза при ДКА – регидратация и инсулинотерапия.

**Введение бикарбоната натрия при  $\text{pH} > 7$  противопоказано.**

При уровне  $\text{pH} \leq 6,9$  или уровне стандартного бикарбоната менее 5 ммоль/л 4 г бикарбоната натрия за час (максимальная доза не более 8 г за 2 часа) с контролем  $\text{pH}$  каждые 2 часа и **дополнительным введением 2 г хлорида калия.**

*Лечение осложнений и сопутствующих заболеваний:*

- при подозрении на инфекционный процесс - назначение антибактериальной терапии;
- лечение сопутствующей патологии согласно соответствующим протоколам.

При неэффективности лечения ДКА легкой степени в отделении эндокринологии или терапии – перевод в отделение интенсивной терапии и реанимации.

**Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС)** – острая декомпенсация СД, с выраженной гипергликемией, дегидратацией и гиперосмолярностью плазмы, при отсутствии кетоацидоза. Основные причины ГГС: относительная инсулиновая недостаточность и сильная регидратация.

**Клиническая картина ГГС:** полиурия, полидипия, слабость, нарушения зрения, неврологические симптомы (сонливость, гемипарезы), проявления тяжелой дегидратации (снижение тургора кожи, сухость слизистых полости рта, впалые глаза, холодные конечности, частый нитевидный пульс), вздутие живота, изменения ментального статуса (от полной ясности сознания до дезориентации, летаргии и комы), судороги.

**Провоцирующие факторы ГГС:** инфекции (пневмония (чаще грамотрицательная), инфекции мочевого тракта, сепсис); применение глюкокортикостероидов, диуретиков, химиопрепаратов и других ЛС с контринсулярными свойствами; плохая приверженность к лечению СД; невыявленный СД, алкогольная или наркотическая зависимость; сопутствующие заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, гастроэнтериты); состояния, сопровождающиеся обезвоживанием.

**Диагностические критерии ГГС:**

- уровень глюкозы плазмы/сыворотки  $\geq 33$  ммоль/л;
- эффективная осмолярность  $\geq 320$  мОсм/кг;
- признаки сильной дегидратации;
- уровень pH  $> 7,3$ ;
- уровень бикарбоната  $> 15$  ммоль/л;
- кетонурия (+) или отсутствие кетонурии;
- нарушения сознания.

ГГС не классифицируется по степени тяжести.

**Лечение ГГС**

Лечение ГГС проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации.

**Регидратация.** В течение первого часа внутривенно вводится 1 л 0,9% р-р NaCl. Далее 0,45% р-р NaCl 1 л/час за 2-й и 3-й часы, затем 500 мл/ч при осмолярности плазмы  $\geq 350$  мОсм/л (или 0,9% р-р NaCl при осмолярности  $< 350$  мОсм/л).

**Восполнение дефицита калия** проводится как при лечении ДКА.

**Инсулинотерапия (режим малых доз)** - в/в инсулин короткого действия **0,05 ЕД/кг/ч** под контролем уровня гликемии **до 14 ммоль/л**, в дальнейшем принципы инсулинотерапии и контроля гликемии не отличаются от таковых при ДКА.

**Симптоматическая терапия.**

**Лактатацидоз (ЛА)** – метаболический ацидоз с уровнем лактата в крови  $\geq 4$  ммоль/л.

**Клинические признаки:** острое начало, тошнота, боли в мышцах, компенсаторная гипервентиляция с формированием большого ацидотического дыхания Куссмауля, артериальная гипотензия, тахикардия, одышка, нарушение сознания от сонливости до комы. Симптомы нарастающей острой сердечно-сосудистой недостаточности сменяются картиной тяжелого шока.

**Провоцирующие факторы ЛА:**

шок, сепсис, панкреатит, почечная, печёночная недостаточность, терапия бигуанидами (метформин), тяжелое общее состояние, тканевая гипоксия.

**Диагностические критерии ЛА:**

- уровень лактата в крови  $\geq 4$  ммоль/л;
- уровень рН  $< 7,3$ .

Классификация ЛА представлена в таблице 3.

Таблица 3. Классификация лактатацидоза

ЛА связанный с тканевой гипоксией	ЛА, не связанный с тканевой гипоксией			
	Тип А	Тип В1	Тип В2	Тип В3
Кардиогенный шок	Резко и длительно декомпенсированный СД	Бигуаниды	Гликогеноз 1 типа	
Эндотоксический, гиповолемический шок, отравление СО	Нарушение функции почек или печени	Парентеральное введение фруктозы, сорбита, ксилита в больших количествах	Метилмалоновая ацидемия	
Анемия	Злокачественные новообразования	Салицилаты		
Феохромоцитома	Гемобластозы	Метанол, этанол		
Эпилепсия	Инфекционные заболевания	Цианиды		

ЛА не классифицируется по степени тяжести.

Лечение ЛА проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации.

**Цели лечения ЛА:**

- уменьшение образования лактата;
- выведение из организма лактата и метформина;
- борьба с шоком, гипоксией, ацидозом;
- коррекция электролитного дисбаланса
- выявление и лечение заболеваний, спровоцировавших ЛА;
- симптоматическая терапия.

**Лечение ЛА:**

*уменьшение продукции лактата:* внутривенно инсулин короткого действия **0,05 ЕД/кг/час** с 5% р-ром глюкозы под контролем уровня гликемии;

удаление избытка лактата – гемодиализ с безлактатным буфером;

*восстановление КЩС:* бикарбонат натрия 2,5% р-р 1-1,5 л/сут под контролем КЩС;

*оксигенотерапия;*

*борьба с шоком и гиповолемией:* глюкокортикоиды и коллоидные плазмозаменители.

*симптоматическая терапия.*

**Гипогликемия и гипогликемическая кома**

**Гипогликемия** – это синдром, обусловленный падением концентрации глюкозы в крови ниже минимального уровня, к которому адаптирован организм

**Клинические признаки:**

*нейровегетативные симптомы:* повышенная возбудимость, беспокойство, нервозность, тремор рук, учащенное сердцебиение, потоотделение, чувство голода, парестезии);

*нейрогликопенические симптомы:* изменение поведения, спутанность сознания, нарушение памяти, повышенная утомляемость, слабость, изменение зрения, клонико-тонические судороги, потеря сознания, кома.

**Провоцирующие факторы гипогликемии:** передозировка инсулина или пероральных глюкозоснижающих лекарственных средств (особенно – препаратов сульфонилмочевины); пропуск очередного приема пищи; незапланированная физическая нагрузка без дополнительного приема углеводов; прием алкогольных напитков; сниженная СКФ; диспепсии различного генеза; недостаточная информированность больного о методах самоконтроля диабета и профилактики гипогликемий.

**Диагностические критерии гипогликемии:** глюкоза плазмы/сыворотки < 3,0 ммоль/л, с симптомами или без.

Риск развития гипогликемии у пациентов с СД, получающих глюкозоснижающую терапию, определяется значениями глюкозы плазмы/сыворотки 3,0 - 3,9 ммоль/л (требует лечения).

**Классификация гипогликемии** по степени тяжести гипогликемии: *легкая* гипогликемия; *тяжелая* гипогликемия (с потерей сознания).

**Цели лечения гипогликемии:** восстановление нормального уровня гликемии; восстановление сознания.

**Показания для госпитализации при гипогликемии** – тяжелая гипогликемия.

**Лечение гипогликемии.** Тактика лечения определяется степенью нарушения сознания пациента.

*При сохранённом сознании* быстрое введение через рот легко усваиваемых простых углеводов в количестве 2.0 углеводных единиц:

10-12 г глюкозы — таблетки;

или 4-5 кусков сахара или 4 чайные ложки сахара;

или 1,0-1,5 столовых ложки меда или варенья;

или 200 мл сладкого фруктового сока (сахаросодержащего газированного напитка).

*При нарушении сознания:* в случае потери сознания пациента необходимо уложить на бок, очистить полость рта пациента; внутривенно введение 20-40% глюкозы 0,2 мл/кг до выхода из комы, прекращения судорог (обычно до 80-100 мл). При восстановлении сознания — быстро усваиваемые углеводы через рот.

Также в случае отсутствия возможности проведения внутривенной инъекции возможно введение подкожно или внутримышечно 1 мл 0.1% раствора глюкагона. При сохранении нарушения сознания через 5-10 мин повторяют введение глюкагона. При восстановлении сознания – быстро усваиваемые углеводы через рот. Симптоматическая терапия.

### ***Метаболические эффекты глюкозоснижающих лекарственных средств у COVID-19-положительных пациентов с диабетом 2 типа***

#### ***1. Метформин:***

- может способствовать развитию лактатацидоза у пациентов в условиях гипоксии, так как снижает выработку глюкозы из лактата в печени, поэтому при госпитализации по поводу COVID-19 препарат необходимо немедленно отменить;

- необходимо тщательно контролировать функцию почек из-за высокого риска острого повреждения почек.

#### ***2. Препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, гликвидон глимеирид).***

Нет сведений о противопоказаниях для применения при COVID-19, прием их может быть продолжен (необходимо помнить о возможном развитии гипогликемии у госпитализированных пациентов в тяжелом состоянии).

**3. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (эмпаглифлозин и другие).**

Повышают риск развития обезвоживания и диабетического кетоацидоза, поэтому при заболевании COVID-19 препарат необходимо немедленно отменить и заменить на глюкозоснижающее ЛС другой группы.

Следует избегать начала терапии эмпаглифлозином при COVID-19.

Почечная функция должна тщательно контролироваться на предмет острого повреждения почек.

**4. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутид).**

Могут приводить к обезвоживанию. Необходимо рекомендовать пациенту адекватное потребление жидкости и регулярное питание.

**5. Ингибиторы дипептилпептидазы-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин).**

Эти препараты обычно хорошо переносятся и прием их может быть продолжен.

**6. Инсулин.**

Инсулинотерапию не следует прекращать. Важно поощрять регулярный самоконтроль уровня глюкозы в крови каждые 2–4 часа.

Для профилактики развития диабетических осложнений глюкозоснижающая терапия не должна прерываться. В Республике Беларусь в условиях пандемии коронавируса существует система доставки рецептов на диабетические препараты (в том числе и льготные) пациенту на дом медицинскими сестрами поликлиник или волонтерами общества Красного Креста. Необходимо отметить, что все необходимые для диабетиков ЛС имеются в достаточном количестве и полностью покрывают необходимую потребность.

## ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19

**Беременность** – особое физиологическое состояние организма женщины, характеризующееся определенными закономерными изменениями в эндокринной системе и метаболических процессах, инициированными имплантацией оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий и обеспечивающими нормальное развитие плода.

Беременность ассоциирована с изменением чувствительности к инсулину в организме, что может приводить к нарушению уровня гликемии не только у беременной, но и у плода. В норме организм беременной женщины компенсирует физиологические изменения углеводного обмена синтезом дополнительного количества инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы для поддержания гомеостаза глюкозы. Наличие СД у беременной женщины или нарушение углеводного обмена, возникающее в период беременности из-за несостоятельности компенсаторных возможностей системы гомеостаза глюкозы, ставят под сомнение благоприятный исход беременности как для плода, новорожденного, так и для здоровья самой женщины и ее ребенка в будущем. Для положительного результата необходимы совместные усилия медицинского персонала, состоящего из эндокринологов, акушеров-гинекологов, диетологов, неонатологов, среднего медицинского звена, и женщины, основанные на знаниях проблемы, четком выполнении всех рекомендаций курирующего медперсонала и регулярном самоконтроле необходимых показателей с их коррекцией при необходимости.

СД, ассоциированный с беременностью, включает в себя следующие варианты: предшествующим беременностью сахарным диабетом и нарушением углеводного обмена, возникающего во время беременности, т.е. гестационным сахарным диабетом.

По данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) распространенность СД среди беременных в общей популяции составляет 0,3-0,5%. Чаще это женщины, страдающие СД 1 типа, но в последние десятилетия наблюдается рост случаев СД 2 типа в виду увеличения заболеваемости, особенно в некоторых этнических группах (латиноамериканцы, азиаты, африканцы).

Гестационный СД (ГСД) выявляют в среднем у 3% беременных женщин со значительными колебаниями в разных странах (1-14%), что зависит от распространенности в этнической группе СД 2 типа и используемых скрининговых тестов и критериев.

### **Физиология углеводного обмена у беременной женщины**

Физиологически протекающая беременность характеризуется многочисленными гормональными и метаболическими изменениями, необходимыми для создания условий для внутриутробного развития плода. Меняется гормональный фон организма. Это вызвано прежде всего формированием и активным функционировани-



ем нового органа беременности с высокой гормональной активностью – плаценты. Плацента выполняет многочисленные функции: гормональное обеспечение процессов эмбриогенеза на всех этапах практически от момента имплантации (гормональная активность децидуальной ткани, трофобласта и синтициобласта) и до родоразрешения, обеспечение двусторонней связи плода с материнским организмом для обеспечения его метаболических потребностей (источником питательных, энергетических субстратов), иммунологической защиты. От полноценности формирования и функционирования плаценты зависит развитие эмбриона. Она является провизорным органом плода и обеспечивает сохранение беременности. Плацента продуцирует огромное количество гормонов: хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, гипоталамоподобные гормоны (рилизинг-гормоны, соматостатин), а также факторы роста (инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), эпидермальный фактор роста (ЭФР), фактор роста тромбоцитов (ФРТ), фактор роста фибробластов (ФРФ), трансформирующий фактор роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), ингибин, активин, цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, КСФ-1), специфические белки (SP-1, pMVP, PP1-20). Увеличивается секреция гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез – пролактина, меланоцитостимулирующего (МСГ), тиротропного (ТТГ), адренокортикотропного (АКТГ), соматотропного (СТГ) гормонов, а также эстрогенов (особенно эстриола), прогестерона, тестостерона, кортизола. Такой сложный гормональный всплеск сопряжен с его контринсулярным эффектом, особенно гормонов плаценты. Это приводит к снижению чувствительности тканей в организме к инсулину, т.е. к развитию инсулиновой резистентности (ИР), начиная со 2-го триместра беременности и достигая своего пика во второй половине беременности, к 24-28 неделям, когда плацента наиболее функционально активна, постепенно снижаясь после 36 недели, когда начинаются процессы ее инволюции. Инсулинозависимые ткани (мышечная, жировая) становятся резистентными к утилизации глюкозы, увеличивается печеночная продукция эндогенной глюкозы. Параллельно усиливается липолиз, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК) и усилению кетогенеза. Для поддержания гомеостаза глюкозы повышается активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и секреция инсулина, что позволяет компенсировать резистентность тканей к инсулину и сохранить уровень глюкозы в пределах физиологических колебаний.

Кроме этого, во время беременности имеет место повышенное потребление плацентой и плодом высокоэнергетических субстратов, таких как глюкоза, аминокислоты. Трансплацентарный транспорт глюкозы из организма матери осуществляют белки-транспортеры глюкозы (Glut), которые обеспечивают отток глюкозы из организма женщины независимо от уровня гликемии. Поэтому большие перерывы (более 8 часов) в приеме пищи у беременной женщины могут сопровождаться снижением уровня гликемии и гипогликемическими реакциями и даже появлением аце-

тона в моче (кетоз на фоне голодания), что отрицательно влияет на состояние плода. Это характерно особенно для 1-го триместра.

Следовательно, физиологические изменения углеводного обмена беременной женщины характеризуются незначительным снижением уровня гликемии натощак и тенденцией к повышению уровня гликемии после еды (постпрандиальной) в связи с физиологической ИР.

Толерантность к глюкозе у беременной женщины будет зависеть от возможности  $\beta$ -клеток компенсировать повышенную потребность в инсулине. При снижении резервных возможностей  $\beta$ -клеток развивается нарушение углеводного обмена – ГСД.

### **Гестационный сахарный диабет: определение понятия и основа патогенеза**

ГСД – это нарушение толерантности к глюкозе различной степени выраженности, возникшее или впервые выявленное во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» (прегестационного СД). Для прегестационного СД характерна тощаковая гликемия  $\geq 7$  ммоль/л или случайная гликемия  $\geq 11,1$  ммоль/л в плазме венозной крови или  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ . ГСД является одним из наиболее частых нарушений в эндокринной системе беременной женщины.

ГСД – группа гетерогенных нарушений углеводного обмена, которая объединяет не только гипергликемию, возникшую во время беременности и исчезнувшую после её завершения, но и те нарушения, которые сохраняются в дальнейшем. Данное определение ГСД не исключает и случаи существующих до беременности нарушений углеводного обмена разной этиологии, но диагностированных во время беременности. Через 6 недель после родов необходимо произвести реклассификацию нарушений углеводного обмена в случае их сохранения по показателям гликемии либо результатам орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Это может быть нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), нарушенная гликемия натощак (НТоЩГ) или СД 2 типа; также возможен СД 1 типа либо специфический тип СД. Чаще в данной ситуации имеет место СД 2 типа с нарушением углеводного обмена разной степени выраженности. В любом случае, даже если показатели гликемии нормализовались после родов, ГСД является фактором риска развития СД 2 типа у женщины в дальнейшем, перинатальной заболеваемости и рождения ребенка с внутриутробно индуцированными нарушениями здоровья в будущем.

В основе патогенеза нарушений углеводного обмена при ГСД лежит выраженная ИР второй половины беременности, обусловленная прежде всего секрецией контринсулярных плацентарных гормонов. Чувствительность к инсулину восстанавливается после беременности.

Кроме этого, возможно наличие хронической дисфункции  $\beta$ -клеток и другие формы хронической ИР, которые имели место до беременности: генетические мутации, ответственные за развитие MODY, мутации генов субстрата инсулинового рецептора, глюкокиназы, тирозинкиназы, снижение активности транспортеров глюкозы, а также у 7,0-10,0% женщин с ГСД выявлены аутоантитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, что увеличивает риск развития у них СД 1 типа.

Таким образом, большинство женщин с ГСД имеют комбинацию острой и хронической резистентности к инсулину и дисфункции  $\beta$ -клеток.

### **Риски для беременной женщины, связанные с гестационным сахарным диабетом**

ГСД имеет определенное прогностическое значение для женщины. Это:

- 1) вероятность развития в будущем прежде всего СД 2 типа, а также метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Среди женщин, перенесших ГСД, частота случаев СД 2 типа в 3 раза выше в течение последующих 10-20 лет;
- 2) вероятность развития ГСД во время последующих беременностей (20-50%);
- 3) не исключается возможность развития СД 1 типа (7,7% из них имеют антитела к  $\beta$ -клеткам).

### **Риски для плода и новорожденного, связанные с наличием гестационного сахарного диабета у матери**

Доказано отрицательное воздействие ГСД на плод, которое заключается в риске развития макросомии плода в связи с гиперинсулинизмом на фоне неудовлетворительного гликемического контроля во 2-м–3-м триместре беременности. Макросомия плода проявляется гипертрофией внутренних органов (гепатомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия и т.д.), сочетающейся с их функциональной незрелостью, большим весом плода и новорожденного (более 4000 г), риском родовой травмы. У ребенка могут быть преходящие неонатальные нарушения, такие как послеродовая гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальциемия, а также риск развития ожирения и/или СД 2 типа позднее в детстве.

Крайне важно дать рекомендации женщине, как снизить риски СД беременности путем хорошего гликемического контроля.

#### **Диагностика гестационного сахарного диабета**

##### ***Факторы риска развития ГСД (ВОЗ,1999; АДА, 2000):***

- избыточная масса тела или ожирение ( $ИМТ \geq 27$ ; в возрасте до 25 лет –  $ИМТ \geq 25$ );
- ГСД в анамнезе;

- СД 2 типа у родственников 1 степени родства;
- возраст женщины старше 30 лет;
- макросомия плода во время настоящей беременности или в анамнезе;
- рождение ребенка весом более 4000 г в анамнезе;
- быстрая и большая прибавка веса во время данной беременности;
- глюкозурия во время предшествующей или настоящей беременности;
- многоводие во время настоящей беременности или в анамнезе;
- мертворождение в анамнезе;
- преждевременные роды в анамнезе;
- рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе;
- необъяснимая смерть новорожденного в анамнезе;
- невынашивание в анамнезе ( $\geq 2$  самопроизвольных абортов в 1-2 триместре);
- прием глюкокортикоидов во время беременности;
- беременность, наступившая вследствие методов экстракорпорального оплодотворения;
- многоплодная беременность.

Согласно современным критериям диагностики нарушений углеводного обмена во время беременности (ВОЗ, 2013; АДА, 2015), скрининг ГСД проводится в два этапа: I этап скрининга – до 12 недели беременности и II этап скрининга – на 24-28 неделе беременности.

**I этап скрининга** – до 12 недели беременности:

Оценка гликемии натощак.

Физиологическим уровнем глюкозы утром натощак во время беременности являются гликемия до 5,0 ммоль/л в плазме венозной крови включительно.

Нарушение углеводного обмена на I этапе скрининга отсутствует в случае, если уровень гликемии натощак соответствуют физиологическому. В сомнительных случаях при наличии факторов риска ГСД показано проведение ОГТТ (Таблица 4).

Также для диагностики на 1-м этапе дополнительно могут использоваться случайная гликемия и гликированный гемоглобин (Таблица 5).

Таблица 4. Критерии диагностики ГСД

Показатель	Значение
Глюкоза натощак (перерыв в приеме пищи 8-12 часов)	$\geq 5,1$ ммоль/л в плазме венозной крови
Через 1 час при проведении ОГТТ	$\geq 10,0$ ммоль/л в цельной капиллярной или плазме венозной крови
Через 2 часа при проведении ОГТТ	$\geq 8,5$ ммоль/л в цельной капиллярной или плазме венозной крови

Таблица 5. Критерии диагностики манифестного СД во время беременности

Показатель	Значение
Глюкоза натощак (перерыв в приеме пищи 8-12 часов)	$\geq 7,1$ ммоль/л в плазме венозной крови
Через 2 часа при проведении ПТТГ	$\geq 11,1$ ммоль/л в цельной капиллярной или плазме венозной крови
Случайная гликемия (гликемия не натощак, независимо от времени предыдущего приема пищи, но не более 8 часов)	$\geq 11,1$ ммоль/л в цельной капиллярной или плазме венозной крови
Гликированный гемоглобин (HbA1c)	$\geq 6,5\%$

**II этап** – на 24-28 неделе беременности определение гликемии натощак всем женщинам, у которых не было выявлено нарушений углеводного обмена на ранних сроках беременности (на I этапе скрининга), и проведение ОГТТ при нормальной или сомнительной гликемии натощак.

**Методика проведения стандартного 2-часового ОГТТ с 75 г глюкозы у беременной:**

В течение 3-х суток перед тестом беременная должна находиться на свободной диете с содержанием углеводов не менее 200 г в сутки. Тест проводится утром натощак. Последний прием пищи не менее чем за 8 часов до пробы, но и не более 12 часов. После забора крови натощак беременная выпивает 75 г глюкозы, растворенной в 200-250 мл воды, возможно с добавлением лимонного сока или кислоты для уменьшения рвотного рефлекса. Следующие заборы крови проводятся у беременной через 1 час и через 2 часа после нагрузки глюкозой. Тест проводится в спокойной обстановке, разрешается употреблять только воду.

### **Лечение гестационного сахарного диабета**

*Цель лечения ГСД* – достижение целевых уровней гликемии с целью профилактики диабетической фетопатии.

Включает многофакторную стратегию:

- 1) модификация образа жизни с коррекцией питания и физическими нагрузками;
- 2) самоконтроль;
- 3) инсулинотерапия (при необходимости).

**Модификация образа жизни** является основой лечения ГСД.

**Коррекция питания** – калорийность суточного рациона зависит от ИМТ женщины и при ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> составляет 25- 30 ккал/кг/сут; при ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> – до 25 ккал/кг/сут. Состав суточного рациона: до 45% углеводов с высоким уров-

нем пищевых волокон (не менее 30г в сутки), максимальным исключением легкоусвояемых углеводов, что даст возможность снизить резкий подъем постпрандиальной гликемии; 20-25% белка из расчета 1,5 г/кг/сут (75-100 г) и жиров до 30 % с преобладанием ненасыщенных и с учетом ИМТ. Прибавка веса за беременность у женщин с ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup> – не более 8 кг. В период беременности ограничение суточного калоража не должно быть более 30% от потребляемого до беременности и не приводить к развитию кетоза (не менее 1600-1800 ккал). Прием пищи 5-6 раз в сутки.

Коррекция питания в качестве монотерапии или в сочетании с физическими нагрузками, при отсутствии нормализации гликемии используется не более двух недель.

**Физические нагрузки** являются важным компонентом лечения ГСД в сочетании с коррекцией питания. Они способствуют улучшению чувствительности к инсулину и нормализации гликемии. Они должны быть дозированными (150 минут активной ходьбы в неделю, плавание, аэробная гимнастика) и индивидуальными, с учетом физической активности женщины до беременности. Необходимо исключение повышенной физической нагрузки на мышцы брюшного пресса.

***Самоконтроль включает:***

- определение гликемии натощак, перед основными приемами пищи и через 2 часа после еды, перед сном;
- измерение массы тела;
- ведение дневника самоконтроля.

Контроль гликемии проводится в медицинском учреждении, в котором наблюдается беременная, и включает как минимум определение гликемии натощак дважды в течение двух недель коррекции питания. Оптимальным является также определение гликемии через 1 или 2 часа после еды дважды в течение двух недель коррекции питания при наличии возможности.

**Целевые показатели гликемии** натощак и перед едой составляют **менее 5,1 ммоль/л**, через 1 час после еды – **не более 6,7 ммоль/л** по данным самоконтроля.

Самоконтроль проводится пациенткой самостоятельно, результаты предоставляются врачу во время консультации. Частоту самоконтроля определяет врач индивидуально.

Контроль HbA1c у женщин с ГСД не имеет решающего значения в контроле гликемии. Но если, предположительно, имеет место недиагностированный до беременности СД, контроль уровня HbA1c параллельно с самоконтролем гликемии является необходимым.

**Инсулинотерапия** при ГСД назначается в случае неэффективности модификации образа жизни (коррекция питания /+ физическая нагрузка) и недостижении целевых значений гликемии в течение 1-2 недель при соблюдении принципов моди-

фикации образа жизни. В сомнительных случаях решение о необходимости инсулинотерапии принимают после проведения суточного мониторирования гликемии (CGMS).

#### ***Показания к назначению инсулинотерапии:***

- невозможность достижения целевых уровней гликемии в течение 2-х недель (по данным контроля или самоконтроля);
- наличие признаков диабетической фетопатии по данным УЗИ при соблюдении принципов модификации образа жизни. Признаки фетопатии: крупный плод (диаметр живота плода  $\geq 75$  перцентиля), гепато-сплено-кардиомегалия, двухконтурность головки плода, утолщение шейной складки и/или подкожно-жирового слоя;
- наличие многоводия при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия).

При назначении инсулинотерапии пациентку ведет врач-эндокринолог.

Схема инсулинотерапии назначается в зависимости от показателей гликемии. При повышении постпрандиальной гликемии рекомендуется назначение инсулинов короткого действия (2-4 ед) перед основными приемами пищи; при повышении гликемии натощак – пролонгированный инсулин перед сном. При недостаточной эффективности показана базис-болюсная или интенсифицированная инсулинотерапия для достижения целевых уровней гликемии. Пациентка, получающая инсулинотерапию, должна проводить самоконтроль натощак, перед основными приемами пищи и через 2 часа после еды, перед сном; по показаниям – чаще, а также в 3 часа ночи.

Пероральные лекарственные средства для нормализации уровня гликемии при ГСД в РБ не применяются с учетом отсутствия убедительных данных о безопасности в отношении плода.

#### **Родоразрешение**

Родоразрешение при ГСД рекомендуется проводить не позднее 38-40 недели гестации. Способ родоразрешения определяет врач-акушер-гинеколог. Показания к плановому кесареву сечению при ГСД являются общепринятыми в акушерской практике.

#### **Тактика после родов:**

- отменить инсулинотерапию;
- продолжать соблюдать рекомендации по рациональному питанию и модификации образа жизни;
- грудное вскармливание ребенка;

- через 6 недель после родов определить гликемию; при сохранении нарушений углеводного обмена произвести реклассификацию согласно установленным цифрам гликемии по критериям ВОЗ и назначить необходимую терапию;
- при наличии факторов риска СД 2 типа ОГТТ проводится ежегодно;
- планирование последующей беременности.

После завершения беременности женщины, перенесшие ГСД, имеют высокий риск развития СД 2 типа в ближайшие годы, реализация которого зависит от генетических и средовых факторов. Таким женщинам необходимо строго придерживаться модифицированного образа жизни с принципами рационального питания, при необходимости с назначением метформина для коррекции инсулинорезистентности.

Вероятность развития ГСД у женщин при последующей беременности составляет 30-50%.

### **Гестационный сахарный диабет и COVID-19**

Несмотря на то, что ОГТТ в настоящее время продолжает оставаться основным диагностическим тестом для выявления нарушения углеводного обмена у беременной женщины, в контексте нынешней пандемии COVID-19 диabetологи разных стран и профессиональных сообществ обсуждают вопрос об ограничении целесообразности проведения данного теста всем беременным женщинам, учитывая сложную эпидемиологическую обстановку, чтобы уменьшить количество контактов женщины с потенциально возможными источниками инфицирования и время нахождения её в медицинских учреждениях. Важно максимально безопасно организовать процесс наблюдения за беременной женщиной без значимого уменьшения его качества. Эти вопросы также волнуют и беременных женщин.

В ответ на эту ситуацию, специалисты-диабетологи разных стран меняют подходы и предлагают временные рекомендации по изменению алгоритма диагностики ГСД во время пандемии. Эти изменения в основном касаются изменений показаний к проведению ОГТТ, в уменьшении потребности беременных в проведении этого теста и замене его в определенных случаях другими диагностическими показателями. Так, например, для оценки состояния углеводного обмена на ранних сроках беременности предлагают использовать HbA1c; уровень HbA1c более 5,9% свидетельствует о нарушении углеводного обмена.

Выявление нарушений углеводного обмена в 24-28 недель беременности в Великобритании специалисты предлагают проводить на основании имеющихся у женщины факторов риска, и в группах риска проводить диагностику ГСД с любым из следующих критериев: HbA1c более 5,7%, уровень глюкозы в плазме крови натощак 5,6 ммоль/л и более или случайное значение 9,0 ммоль/л и более. Канад-



ские специалисты предлагают считать критерием ГСД уровень HbA1c более 5,7% или случайную гликемию более 11,1 ммоль/л.

Подход австралийских клиницистов в условиях пандемии COVID-19 заключается в исследовании гликемии натощак; при гликемии 5,1 ммоль и более диагностируется ГСД, а при гликемии 4,7-5,0 ммоль/л проводится ОГТТ. Кроме этого, они рекомендуют считать, что женщины с предыдущим анамнезом ГСД имеют ГСД при текущей беременности без дальнейшего тестирования. И если нет объективных подозрений на наличие СД 2 типа после родов, последующее послеродовое тестирование, в том числе с проведением ОГТТ, должно быть отложено до тех пор, пока не будет контролироваться пандемия или не запланирована другая беременность.

Прежде всего, учитываются интересы пациентки, и пересмотренные временные рекомендации будут обнаруживать только тех беременных женщин, у которых более выраженная гипергликемия. Вероятно, чувствительность таких подходов снижена, эти альтернативные стратегии должны быть оценены в клинической практике. Использование HbA1c значительно снизит частоту ГСД, и большое количество женщин, которые по современным критериям имеют ГСД, не получают соответствующего лечения.

Обсуждаются новые биомаркеры для верификации нарушения толерантности к глюкозе, индуцированного беременностью, такие как - гликированный CD59 в плазме крови беременной.

В условиях пандемии актуальна и важна правильная организация дородовой консультативной помощи, наблюдения и обучения беременной женщины с помощью технологий телемедицины, дистанционного консультирования, телефонных звонков, а не очных консультаций. В настоящее время не представлены доказательства того, что беременные женщины более восприимчивы к инфекции COVID-19 и имеют более тяжелое течение. Отсутствуют на данный момент доказательства внутриутробной передачи инфекции от матери к плоду и новорожденному. Имеющийся на сегодняшний день клинический опыт ведения и родоразрешения беременных женщин с инфекцией COVID-19 в нашей стране, и освещенный в международных источниках, свидетельствует о благоприятных исходах как для матери, так и для ребенка.

Необходимы разумные стратегии в ведении беременных, в том числе с нарушением толерантности к глюкозе, в условиях, сложившихся в результате пандемии, которые применимы для достижения баланса между риском для здоровья и жизни беременных в результате инфекции и качеством наблюдения и ведения беременности.

## НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19

Водно-электролитные нарушения (ВЭН) чаще всего наблюдаются при несахарном диабете и различных поражениях мозга. Гипернатриемия обычно наблюдается при несахарном диабете (НСД) без лечения. Гипонатриемия сопровождается мозговой сольтеряющей синдром, синдром неадекватной секреции вазопрессина и другие патологические состояния. Клиницисты знают, что ВЭН часто наблюдаются в условиях ОИТР. Адекватная коррекция ВЭН улучшает прогноз у пациентов в критических состояниях.

**Общие сведения о несахарном диабете.** НСД - это сравнительно редкое эндокринное заболевание, которое характеризуется полиурией, низким удельным весом мочи и полидипсией. Под термином «НСД» обычно подразумевается центральный НСД, который следует дифференцировать с нефрогенным несахарным диабетом и т.н. первичной, или психогенной, полидипсией. Причиной центрального НСД является отсутствие образования и выделения вазопрессина, не смотря на повышенную осмолярность крови.

Лечение НСД проводится при помощи десмопрессина (синтетической формы вазопрессина). При НСД осморегулируемое чувство жажды у пациентов обычно сохранено, и даже до назначения заместительной терапии десмопрессином адекватное потребление воды компенсирует ее потери с мочой. Дозу десмопрессина подбирают, ориентируясь на чувство жажды, концентрацию натрия в крови, уровень артериального давления, удельный вес мочи, наличие отеков. Препарат в адекватной дозе устраняет симптомы полиурии и полидипсии. Основным побочным действием десмопрессина при его передозировке является гипонатриемия. Некоторые исследования при ретроспективном анализе биохимических анализов крови показывают, что у пациентов с НСД при терапии десмопрессином в 27 % случаев отмечается легкая гипонатриемия ( $Na=131-134$  ммоль/л), а в 15 % - тяжелая гипонатриемия ( $Na \leq 130$  ммоль/л). Гипонатриемия может развиваться даже при нормальном потреблении жидкости, когда антидиуретический эффект непрерывной терапии десмопрессином чрезмерно снижает выделение свободной воды. При этом необходимо снизить дозу препарата и тем самым способствовать адекватному диурезу. Рекомендовано регулярное измерение электролитов плазмы крови, особенно в начале заместительной терапии. Если же эпизоды гипонатриемии встречаются чаще - необходим и более частый мониторинг.

### **Гипернатриемия при несахарном диабете (НСД)**

Гипернатриемия при НСД наблюдается при малом потреблении жидкости или недостаточной дозе десмопрессина. Эпидемиологические данные показывают, что

гипернатриемия редко встречается у амбулаторных пациентов с НСД. Напротив, частота гипернатриемии во время госпитализации – значительна. При поступлении в стационар не по причине НСД пациенты часто (в 88% случаев) получают десмопрессин с опозданием или не получают вовсе, что автоматически приводит к развитию гипернатриемии. Это связано с недостаточной осведомленностью медперсонала о НСД и необученностью самих пациентов. Существуют данные, которые указывают на более высокий уровень смертности у пациентов в отделениях интенсивной терапии при развитии гипернатриемии.

Этиология гипернатриемии у стационарных пациентов является многофакторной. Например, при нарушении сознания в результате тяжелой болезни или рвоты потребление воды и пероральный прием десмопрессина может быть затруднен.

Пациенты с гипопитуитаризмом в сочетании с НСД в случае развития тяжелой сопутствующей патологии имеют большую вероятность развития гипернатриемии, и, соответственно, худший прогноз по сравнению с пациентами, у которых снижена функция только аденогипофиза. Гипернатриемия является особенно плохим прогностическим признаком для пациентов, у которых НСД развился после черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Пациенты с нефрогенным несахарным диабетом при недостаточном потреблении жидкости так же имеют риск развития тяжелой гипернатриемии.

### **Гипонатриемия при НСД**

Гипонатриемия при НСД наблюдается в случае передозировки лекарственных средств десмопрессина и избыточном потреблении воды.

**На амбулаторном этапе для пациентов с несахарным диабетом в условиях пандемии коронавируса наибольшую опасность представляет вероятность развития гипонатриемии.** Посещения поликлиник, медицинских центров и лабораторий не рекомендуется, т.к. несет в себе повышенный риск инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Поэтому определение натриемии и удельного веса мочи для контроля адекватности дозы десмопрессина является проблематичным. При этом повышается риск развития гипонатриемии, как потенциально опасного осложнения лечения НСД. В результате зачастую возникает необходимость пропуска или отсрочки приема десмопрессина, чтобы появились периоды избавления от избытка свободной воды, которая привела к дилуционной гипонатриемии. Этого можно достичь, порекомендовав пациенту не принимать десмопрессин один или два раза в неделю, до тех пор, пока не появится избыточный диурез. Некоторые пациенты регулярно пропускают обычную суточную дозу до тех пор, пока не начнут ощущать полиурию, так как они знают, что в противном случае следует ожидать задержки жидкости в организме и отеков. В качестве альтернативы, особенно у пациентов с рецидивирующей

гипонатриемией в анамнезе, одна суточная доза десмопрессина в неделю может быть полностью отменена, несмотря на то, что в результате может произойти даже значительная полиурия.

**На госпитальном этапе для пациентов с НСД, госпитализированных по поводу COVID-19, наибольшую опасность представляет высокая вероятность развития гипернатриемии.** Хотя пациенты с центральным НСД теоретически должны быть не более уязвимы для COVID-19, чем остальная часть населения, те пациенты НСД, у которых развиваются респираторные осложнения COVID-19, имеют повышенный риск развития гипернатриемии. У пациентов с легкими клиническими проявлениями COVID-19, которые активны и способны пить, целесообразно назначать пероральный, а не назальный десмопрессин - в связи с его ограниченным всасыванием из воспаленных носовых ходов. Постоянная лихорадка и тахипноэ приведут к незаметным дополнительным потерям воды. Эти потери пациент будет ощущать за счет усиления жажды и легко восполнит, выпив определенное количество воды. Но если когнитивные функции нарушены в результате лихорадки, гипоксии или сепсиса, может потребоваться внутривенное введение жидкости.

#### ***Особенности ведения пациентов с НСД и тяжелой формой COVID-19:***

В международных рекомендациях сказано: «У пациентов с тяжелым течением COVID-19 следует назначать десмопрессин парентерально, - как правило, с начальной дозой 0,5 мкг/сут. Внутривенный путь предпочтителен, поскольку он устраняет опасения по поводу снижения абсорбции и имеет такую же общую продолжительность действия, как и другие парентеральные пути». В нашей стране не зарегистрированы парентеральные формы десмопрессина, поэтому необходимо использовать интраназальный спрей или развести водой порошок из таблетированной формы и ввести через назогастральный зонд. После назначения препарата должно произойти быстрое снижение диуреза, и антидиуретический эффект обычно сохраняется в течение 6-12 часов. Следует определять содержание натрия в плазме каждые 2-4 часа, контролировать удельный вес и объем мочи, чтобы убедиться, была ли доза эффективной.

В отделениях интенсивной терапии и реанимации гипернатриемия может проявиться у пациентов с COVID-19 даже без наличия центрального НСД. Это может быть связано с потерями воды, вызванными применением диуретиков, постоянной гипертермией, повышенной частотой дыхания. Но у пациентов с НСД в сочетании с COVID-19 гипернатриемическое обезвоживание может развиваться молниеносно, особенно, если отмечался перерыв в приеме десмопрессина.

У пациентов с COVID-19, осложненным гиповолемическим шоком, для восстановления объема циркулирующей крови предпочтительнее внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия, даже при наличии гипернатриемии. При отсутствии

гиповолемического шока у пациентов с НСД тяжелое обезвоживание следует лечить гипотоническим раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы, либо энтерально с использованием воды или молока. Если гипотонический раствор вводится в виде внутривенной инфузии, то скорость инфузии корректируется исходя из рассчитанного общего дефицита воды в организме и с учетом потери жидкости с мочой. Обычно цель состоит в том, чтобы обеспечить достаточное количество воды для безопасной нормализации содержания натрия в сыворотке крови со скоростью  $<0,5$  ммоль/л в час ( $<10-12$  ммоль / л в сутки). Тем не менее этот вопрос при лечении COVID-19 остается сложным, так как существуют другие приоритеты в ведении этого тяжелого заболевания. Как известно, основным и наиболее тяжелым кардиореспираторным осложнением COVID-19 является острый респираторный дистресс-синдром, проявляющийся отеком легких, а иногда и острым нарушением функции почек. Такие пациенты нуждаются в терапии мочегонными лекарственными средствами для купирования отека легких или в заместительной почечной терапии, если одновременно присутствует острая почечная недостаточность с анурией. В этих условиях реаниматологи неохотно идут на введение гипотонических растворов из-за риска усугубления отека легких. Однако следует отметить, что гипотонические растворы с меньшей вероятностью вызовут увеличение внеклеточного объема, т.к. две трети вводимой жидкости распределяются внутриклеточно.

В отличие от других сопутствующих заболеваний или синдромов, гипернатриемия до сих пор не была выделена как фактор риска, повышающий уровень смертности при COVID-19. С одной стороны, это может быть связано с коротким периодом наблюдений. С другой стороны, следует помнить, что у пациентов с центральным НСД гипернатриемия ставит под угрозу его выздоровление. В итоге, возможно, эндокринологам придется принять тот факт, что умеренная гипернатриемия ( $<155$  ммоль/л) допустима в качестве средства профилактики отека легких в такой ситуации.

*Необходимо подчеркнуть, что гипернатриемическая дегидратация связана с развитием гиперкоагуляции и повышает риск венозных тромбозов, а также тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), что особенно опасно для иммобилизованных пациентов. В связи с этим рекомендовано рутинное назначение низкомолекулярных гепаринов в течение эпизода гипернатриемической дегидратации до момента восстановления эунариемии. Это особенно важно в связи с тем, что ТЭЛА является одним из самых опасных факторов, ассоциированных с высоким уровнем смертности, у пациентов с COVID-19.*

Вероятность развития тяжелой гипернатриемии с появлением тромбозов значительно увеличивается при адипсическом варианте НСД. При этом из-за отсутствия чувства жажды пациент обычно принимает недостаточную дозу десмопрессина и не получает необходимого количества воды. Адипсический вариант НСД часто ассо-

цирован с гипоталамическим ожирением, что при COVID-19 является дополнительным фактором риска неблагоприятного исхода. Таким образом, эти пациенты относятся к одной из наиболее уязвимых категорий и требуют особого внимания при присоединении любого острого сопутствующего заболевания.

Наличие у пациента НСД, особенно вызванного ЧМТ или нейрохирургической операцией, часто сопровождается дефицитом адренокортикотропного гормона с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности, которая требует обязательной коррекции, особенно у пациентов в критическом состоянии.

Таким образом, междисциплинарный подход необходим для обсуждения конкретной клинической ситуации и непредвиденных обстоятельств, которые могут возникнуть при лечении COVID-19 у пациентов с НСД. Важно, чтобы все пациенты с НСД, поступившие в стационар, получали консультацию эндокринолога (в том числе и по телефону). Это позволит избежать ошибок, связанных с отменой десмопрессина, гипернатриемией и ее осложнениями.

## ЭНДОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМ И COVID-19

Пациенты с синдромом гиперкортизолизма обследуются и получают лечение в специализированных лечебных учреждениях. Проведение дифференциальной диагностики гиперкортизолизма может представлять собой проблему даже во время отсутствия пандемии. Большинство пациентов имеют сопутствующие заболевания, потенциально влияющие на течение и ведение COVID-19 (напр. гипопитуитаризм, сахарный диабет, артериальную гипертензию (АГ), ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и др.).

В условиях роста заболеваемости COVID-19 соблюдаются следующие принципы оказания медицинской помощи при эндогенном синдроме гиперкортизолизма (синдроме Кушинга):

**Клиническая оценка тяжести гиперкортизолизма** служит основанием для выбора пациентов, нуждающихся в немедленном проведении обследования и верификации диагноза. **В срочном обследовании и лечении нуждаются** пациенты с умеренными или тяжелыми клиническими проявлениями гиперкортизолизма.

**Пациенты с гиперкортизолизмом относятся к группе высокого риска инфицирования COVID-19.** Строгое соблюдение мер защиты при COVID-19 эпидемии обязательно. Пациент и члены его семьи должны получить дополнительную информацию об основах индивидуальной и общественной защиты, особенностях иммунитета при синдроме Кушинга.

Следует минимизировать амбулаторную посещаемость в период высокой распространенности вируса COVID-19 для снижения риска заражения пациентов и персонала больницы. В качестве предпочтительного варианта для подавляющего большинства пациентов следует использовать телефонные/видео звонки. При необходимости проводить раннее обсуждение по вопросам ведения потенциальных и существующих пациентов с сотрудниками кафедры ГУО БелМАПО, областными и Республиканскими специалистами в режиме телеконференций.

При наличии клинического выбора метода лечения трансфеноидальную хирургию гипофиза следует отложить. Для большинства пациентов во время пандемии будет предложено медикаментозное лечение, поскольку краткосрочный и среднесрочный прогноз в большинстве случаев зависит от тяжести гиперкортизолизма, а не от его причины.

Медикаментозное лечение должно быть начато быстро, чтобы свести к минимуму риск инфицирования этих пациентов с подавленным иммунитетом, а также формирование тяжелых проявлений и осложнений болезни Кушинга. Длительность лечения 3-6 месяцев. Наличие сахарного диабета и АГ рассматриваются как факторы высокого риска неблагоприятных исходов при COVID-19, эти сопутствующие заболевания следует активно корригировать.

Диагностический алгоритм будет несколько отличаться от стандартных протоколов для уменьшения негативного воздействия инфицирования COVID-19. Если сложное дифференциально-диагностическое обследование и/или хирургическое вмешательство возможно отложить - их следует отложить и начать лечение, включая паллиативную медикаментозную адреналэктомию. Соотношение риска и пользы данных рекомендаций будет нуждаться в повторной оценке каждые 2-3 месяца и будет зависеть от возможностей местной структуры здравоохранения и фазы пандемии.

#### ***Диагностика:***

Необходимо уделять внимание ключевым клиническим признакам, которые являются наиболее дискриминантными для синдрома Кушинга, с тем чтобы исследовать тех, для кого диагноз является более вероятным, и избегать или откладывать исследование там, где диагноз менее вероятен.

Если клинические признаки являются умеренными или сомнительными - обследование целесообразно отложить на 3-6 месяцев после повторной клинической оценки и/или до тех пор, пока распространенность вируса SARS-CoV-2 значительно не уменьшится.

Когда диагностическое тестирование откладывается, лечение потенциальных сопутствующих заболеваний (таких как гипертония и диабет) должно быть оптимизировано.

Лица с умеренными и тяжелыми клиническими заболеваниями должны быть срочно обследованы и им должно быть назначено лечение, поскольку эти пациенты склонны к развитию различных сопутствующих заболеваний, требующих госпитализации, и/или имеют иммуносупрессию, которая потенциально может способствовать развитию вирусных или других инфекций.

Пациенты с инциденталомой надпочечников должны проходить обследование на наличие гиперкортизолизма в период высокой распространенности вируса SARS-CoV-2 только в том случае, если рентгенологические признаки указывают на рак коры надпочечников, или клинические проявления указывают на умеренный или тяжелый синдром Кушинга.

***Амбулаторно:*** ночной малый тест с дексаметазоном и 24-часовой свободный кортизол в моче (UFC) рекомендуются в качестве тестов первой линии с измерением сывороточных электролитов и глюкозы, полного биохимического анализа крови, включая СРБ, HbA1c. При лабораторном подтверждении гиперкортизолизма и наличии возможности определяют: АКТГ, ИФР-1, ТТГ, свТ4, ПРЛ, половые гормоны.

Тест на кортизол в слюне следует избегать из-за потенциальной вирусной контаминации и инфицирования сотрудников лаборатории, пока не будет известно, как долго вирус остается инфекционным в образцах.



В контексте тяжелых клинических признаков синдрома Кушинга, и при отсутствии основных стрессоров (например, сепсиса) однократного измерения сывороточного кортизола может быть достаточно для подтверждения диагноза, если он существенно повышен: например,  $>1000$  нмоль/л ( $37$  ug/dL), а также имеет место увеличение количества нейтрофилов и гипокалиемия. Важно помнить, что пероральные эстрогены могут вызывать более высокий уровень сывороточного кортизола из-за увеличения кортизол связывающего глобулина (КСГ). Однократное определение суточной экскреции свободного кортизола в моче (UFC), превышающее в 3-4 раза значения верхней границы нормы (ULN) – с высокой вероятностью подтверждает факт наличия гиперкортизолизма.

Если при клиническом обследовании наблюдается нарушение полей зрения и/или сильные головные боли (экстренные показания), следует выполнить визуализацию гипофиза с помощью МРТ. Однако следует отметить, что кортикотропная макроаденома встречается крайне редко. При отсутствии сужения полей зрения и других неотложных показаний (т. е. плановое обследование) - не рекомендуется проводить МРТ гипофиза в условиях COVID-19. По техническим особенностям МРТ-сканер представляет собой потенциальный вектор передачи инфекции, особенно в тех местах, где проходят лечение инфицированные пациенты. В данных учреждениях рекомендуется строгое разделение потоков и строгое соблюдение санитарно-противоэпидемического режима.

Как только синдром Кушинга подтвержден или высоко вероятен, пациентам следует пройти СКТ грудной клетки (с толщиной среза 1 мм), живота и таза (с толщиной среза 2-5 мм) для исключения рака коры надпочечников и другого заболевания, которое может вызывать эктопический АКТГ- синдром.

### *Хирургическое лечение*

При высокой распространенности вируса COVID-19 – ***плановые хирургические вмешательства по поводу синдрома Кушинга рекомендуется отложить или минимизировать в большинстве медицинских учреждений, поскольку для пациентов высок риск заражения COVID-19***, также повышается риск подавления иммунитета в результате крупных хирургических вмешательств, имеется потенциально высокий риск заражения для медицинских работников (например, трансфеноидальная хирургия, анестезиологические и реанимационные манипуляции, как указано выше).

Если преимущества трансфеноидальной хирургии перевешивают риски (например, очень активное заболевание, трудно контролируемый гиперкортизолизм, несмотря на ингибиторы стероидогенеза, побочные эффекты медикаментозного лечения), хирургическое вмешательство должно проводиться с использованием соответствующей защиты (для медицинских процедур лицевые маски с самым высоким уровнем защиты от аэрозолей, респираторы с уровнем защиты FFP3), оптимально

после повторного отрицательного тестирования на COVID-19 (или с разделением потоков) и только в специализированном учреждении здравоохранения, предназначенном для оказания такой помощи пациентам.

Хирургическое вмешательство может быть отложено, если визуализируется объемное образование, напоминающее хорошо дифференцированную нейроэндокринную опухоль как эктопический источник АКТГ (например, поражение поджелудочной железы или легких), и, если задержка до 3-6 месяцев не приведет к сокращению продолжительности жизни. Основой лечения таких пациентов является медикаментозная терапия. При отсрочке проведения хирургического вмешательства рекомендуется эмпирическое применение аналогов соматостатина (в дополнение к ингибиторам стероидогенеза), которое может быть рассмотрено для оценки их противоопухолевого эффекта у пациентов с опухолями, которые являются, или с высокой вероятностью могут быть хорошо дифференцированными нейроэндокринными опухолями. Всем пациентам, у которых диагностирован аденокортикальный рак, как причина синдрома Кушинга, потребуется индивидуальное обсуждение рисков и преимуществ терапии рака во время COVID-19, либо с хирургическими и/или медицинскими подходами. Хирургическое вмешательство следует рассматривать только у пациентов, которые не могут контролироваться медикаментозной терапией, или у тех, кто нуждается в биопсии или резекции опухоли по онкологическим показаниям.

### ***Медикаментозная терапия***

Основные лекарственные средства, применяющиеся для медикаментозной терапии эндогенного гиперкортизолизма, представлены в таблице 1. Дилемма с медикаментозной терапией гиперкортизолизма заключается в том, что далеко не все из лекарственных средств зарегистрированы в нашей стране и РФ, а при наличии регистрации - у ряда из них не указано показание для лечения гиперкортизолизма.

Для большинства пациентов основой лечения будут ингибиторы стероидогенеза, поскольку они купируют все варианты синдрома Кушинга. Среди лекарственных средств данной группы в РФ зарегистрирован только кетоконазол. Кетоконазол является синтетическим производным имидазолдиоксолана с фунгицидным или фунгистатическим действием, нарушающим стероидогенез путем ингибирования расщепления боковой цепи 17,20-лиаза и 11-β гидроксилазы. Таблетки кетоконазола уже длительное время используется для медикаментозного купирования гиперкортизолизма, однако данное показание в РФ у него не зарегистрировано. У кетоконазола и метирапона есть официально зарегистрированное Европейским Медицинским Агенством (ЕМА) показание для применения - гиперкортизолизм. Однако зафиксированные тяжелые случаи поражения печени заставили FDA в 2013 г. внести ограничения в применение препарата, а ЕМА ограничило доступ к препарату только для врачей, занимающихся лечением гиперкортизолизма. Пациенты, принимающие кетоконазол, должны ежемесячно контролировать функцию печени (отклоняясь от ру-

ководства ЕМА для еженедельного тестирования) в течение первых трех месяцев в начале лечения или после увеличения дозы. Минимальное асимптомное увеличение трансаминаз наблюдается в 10-15 % случаев в начале терапии и при увеличении дозы. Увеличение AST, ALT > 3 x ULN требует снижения дозы или прекращения лечения. Обычно ферменты возвращаются в норму через 2-4 недели после отмены.

Кетоконазол имеет быстрое начало действия, но несколько медленнее, чем метирапон, и большее количество лекарственных взаимодействий из-за ингибирования CYP3A4. По этим причинам там, где в аптечной сети есть метирапон – его применение предпочтительнее. Кетоконазол нуждается в кислой желудочной среде для всасывания (ингибиторы протонной помпы не используют). Суточная доза кетоконазола 400-1200 мг/день, с приемом каждые 6-8 часов. Нормализация UFC наблюдается в 50 % случаев и более. Нет прямой зависимости от дозы и длительности лечения. В ходе терапии характерны положительные эффекты на углеводный обмен, АГ и гипокалиемию. Эффективность при АКТГ-продуцирующем эктопическом синдроме несколько ниже – 44 %. Комбинированное лечение кетоконазолом и метирапоном может быть рассмотрено с самого начала в тяжелых случаях и требует обязательного контроля биохимии печени, как указано выше.

Митотан зарегистрирован в РФ, есть одобрение ЕМА и FDA. Основное показание: симптоматическое лечение прогрессирующей (неоперабельной, метастатической или рецидивирующей) формы рака коры надпочечников. Влияние митотана на «гормононепродуцирующий» рак коры надпочечников не установлено. Основная информация по препарату представлена в таблице 6.

Из антагонистов глюкокортикоидных рецепторов в РБ зарегистрирован мифепристон. Мифепристон относится к антигестагенным препаратам, конкурентно блокирующим рецепторы к прогестерону и глюкокортикоидные рецепторы. Основные показания для его приема: прерывание беременности на ранних сроках и лейомиома матки. Мифепристон не зарегистрирован для лечения гиперкортизолизма в РБ и РФ, однако он может быть рекомендован для контроля симптомов гиперкортизолизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения у пациентов с тяжелым гиперкортизолизмом, в том числе при наличии плохо контролируемого специфического типа сахарного диабета и артериальной гипертензии (регистрация FDA, см. таблицу 6). Гипокалиемию может усугубляться в ходе назначения мифепристона, и это следует предвидеть, корректируя уровень калиемии введением его парентерально или применяя антагонисты минералокортикоидных рецепторов. В условиях высокой распространенности COVID-19 использование мифепристона ограничено, учитывая его побочные эффекты и сложность титрации дозы препарата в амбулаторных условиях.

Препараты центрального действия используют для лечения АКТГ-зависимого гиперкортизолизма. В основе болезни Кушинга в большинстве случаев лежит избы-

точная секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза, что является наиболее частой причиной синдрома эндогенного гиперкортизолизма у взрослых лиц. Пасиреотид является агонистом соматостатиновых рецепторов и с 2012 г. (регистрация ЕМА и FDA) года широко вошел в мировую клиническую практику лечения кортикотропных аденом. Пасиреотид оказывает преимущественное влияние на рецепторы SSTR5 и SST1. Именно 5-й подтип рецепторов к соматостатину (SSTR5) в большей степени экспрессируется в АКТГ-продуцирующих аденомах, а действие пасиреотида снижает секрецию АКТГ и клеточную пролиферацию. Механизмы действия пасиреотида определяют и его побочные эффекты, которые сопоставимы с применением других аналогов соматостатина: гастроинтестинальные, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), нарушения стула, тошнота. Помимо указанных эффектов, пасиреотид, оказывая преимущественное влияние на SSTR5, приводит к супрессии инсулинемии и концентраций GLP-1. При этом отсутствует влияние на SSTR2 ( $\alpha$ -клетки поджелудочной железы), т.е. не влияет на секрецию глюкагона. Все это приводит к тому, что гипергликемия развивается в 56-73% случаев, у каждого второго пациента требуется назначение глюкозоснижающей терапии. Препарат противопоказан при  $HbA1C > 8\%$ .

Каберголин — агонист дофаминовых рецепторов, экспрессия которых диагностируется в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза. Используется для лечения гиперпролактинемии. Официально зарегистрированного показания для лечения гиперкортизолизма у данного агониста дофаминовых рецепторов нет, однако в ходе небольших пилотных исследований 30-40% пациентов с болезнью Кушинга зарегистрировали снижение активности заболевания при монотерапии к исходу 2-3 года лечения. В дальнейшем наблюдалось ускользание эффекта у 29% изначальных «респондеров». Каберголин может использоваться для лечения центрального гиперкортизолизма в комбинациях с другими препаратами (кетоконазол, пасиреотид и др.), реже — в виде монотерапии вне зависимости от исходного уровня пролактинемии. В ходе применения каберголина улучшаются параметры углеводного обмена, АД, которые не зависят от коррекции выраженности гиперкортизолизма. Средние дозы каберголина, которые необходимы, выше, чем применяются для лечения гиперпролактинемии (в среднем 2-4 мг/неделю). Следует уделять внимание сонографическому мониторингу клапанного аппарата сердца при длительном лечении дозами, превышающими терапевтические.

Таблица 6. Лекарственные средства, используемые для коррекции эндогенного гиперкортизолизма

Препарат	Особенности	Дозирование
<b>Ингибиторы стероидогенеза</b>		
Кетоконазол*	Быстрое начало эффекта. Поб: гастроинтестинальные (ГИ), поражение печени, гипогонадизм, гинекомастия	400-1200 мг/сутки
Метирапон	Быстрое начало эффекта. Поб: ГИ, АГ, гирсутизм, гипокалиемия	500 мг-6 г/сутки каждые 6-8 ч
Митотан	Медленное начало, липофилен. Поб: тератоген, ГИ, ЦНС, гинекомастия, КСГ и общий кортизол. Регистрация в РФ, показания: Симптоматическое лечение рака коры надпочечников.	Стартовая 250 мг, средняя 2-4 г/сутки
<b>Антагонисты ГК рецепторов</b>		
Мифепристон*	FDA одобрение лечения специфического диабета при гиперкортизолизме в случае неэффективности хирургического лечения. Кортизол остается прежним или может увеличиваться, Поб: гипокортицизм, увеличение минералокортикоидной активности (гипокалиемия, отеки, гипертензия), и утолщение эндометрия (блокада рецепторов прогестерона), сыпь.	Стартовая 300 мг/день, медленная титрация по клиническим проявлениям, гликемии, снижению веса, и др. показателям.
<b>Препараты центрального действия</b>		
Пасиреотид*	Поб: Часто приводит к гипергликемии, которая требует лечение у каждого второго. Противопоказан при $HbA1C > 8\%$ . Каждые 3 месяца: ЭКГ (удлинение QT избегать комбинацию с кетоконазолом), гликемия тощачовая и постпрандиальная, $HbA1C$ , тиреоидные гормоны, печеночные ферменты, УЗИ желчного пузыря. Одобрение FDA и EMA.	600-900 мкг п/к 2 раза в сутки. Строгий контроль гликемии (минимум 1 раз в неделю в течение 2-3 месяцев). Оптимально самоконтроль.
Каберголин*	Минимальная доказательная база, необходимы широкомасштабные клинические исследования. Требуются дозы выше чем при гиперпролактинемии. Обычно в комбинированной терапии (кетоконазол, пасиреотид) или при умеренной активности. риск патологии сердечных клапанов при высоких дозах и длительном использовании.	1-7 мг/неделю
*-средства, зарегистрированные в РФ.		

### ***Общие принципы, схема терапии и тактика при особых состояниях:***

Там, где это возможно, предполагается, что большинство пациентов, особенно с более тяжелыми клиническими признаками или любыми признаками, которые предполагают циклическое заболевание, рассматриваются для подхода "блокируй и замещай", когда используются ингибиторы стероидогенеза. Как только это равновесие будет установлено, оно ограничит потребность в биохимическом мониторинге и снизит риск развития надпочечниковой недостаточности. Предлагаемый режим предназначен для полного "блокирования и замещения", но он может быть изменен в сотрудничестве с врачом на частичный режим "блока" с регулярным телефонным мониторингом симптомов пациента.

Измерение свободного кортизола мочи (UFC) позволит дистанционно контролировать всех пациентов (собирать мочу в течение 24 часов, измерять объем, отправлять аликвоту в лабораторию), за исключением тех, кто принимает антагонисты ГКР, а также тех, кто использует режимы "блокируй и замещай" с гидрокортизоном. Измерение UFC не может быть использовано для выявления передозировки в режиме титрования дозы. При использовании метирапона для измерения UFC необходим масс-спектрометрический анализ, поскольку метирапон ингибирует CYP11B1, что приводит к накоплению тетрагидро-11-дезоксикортизола, который будет перекрестно реагировать со многими системами иммуноферментного анализа кортизола.

Если проводят титрование дозы, то для оценки контроля возможно использование предварительных значений сывороточного кортизола, которые могут быть сделаны в местной лаборатории для пациентов, удаленных от центра. Предполагая относительное отсутствие суточных вариаций, целевые значения утреннего кортизола составляют 250 – 330 нмоль/л (9 – 12 мкг/дл), но более высокие уровни (250-500 нмоль/л) могут быть приемлемы в краткосрочной и среднесрочной перспективе, если регулярный мониторинг является сложной задачей и во избежание гипoadrenalизма (не используется при приеме митотана). При использовании метирапона иммуноферментный анализ не должен вступать в перекрестную реакцию с 11-дезоксикортизолом, и там, где это возможно, рекомендуют масс-спектрометрические анализы.

Пациенты должны иметь доступ к «стрессовым» дозам глюкокортикоидов (например, 20 мг гидрокортизона четыре раза в день в течение двух недель) и, предпочтительно, к набору экстренных инъекций для внутримышечного введения 100 мг гидрокортизона в случае интеркуррентной инфекции или травмы.

Пациентам необходимо получить информацию о "правилах больничного дня" и принимать дополнительные глюкокортикоиды, если они нездоровы, а также - поддерживать связь со своим лечащим врачом/медсестрой по мере необходимости по контактному телефону/электронной почте или др. Для пациентов лучше предоставить письменные инструкции по корректировке «дозы стресса» и другим чрезвычайным

чайным ситуациям. С целью оценки ответа на лечение, включая симптомы гипoadrenalизма, а также - полученных витальных показателей, АД и капиллярной глюкозы, рекомендуют регулярные телефонные или, если возможно, видео консультации. При наличии послеоперационного гипокортизолизма, требующего постоянной заместительной терапии, и развития симптомов ОРВИ, информируйте пациентов о необходимости обильного приема жидкости. В случае лихорадки - доза глюкокортикоидов может удваиваться ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) и утраиваться ( $>39^{\circ}\text{C}$ ) до выздоровления (обычно 2-3 дня), в других случаях и при ухудшении симптомов обязательна консультация.

Не рекомендуется прекращать прием ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов АТ1 у тех пациентов, которые уже находятся на лечении с удовлетворительным контролем.

Пациентам с тяжелым синдромом Кушинга следует проводить профилактику пневмоцистной пневмонии. У пациентов с кашлем, лихорадкой и респираторным дистресс-синдромом оправдано выполнение дифференциальной диагностики между COVID-19 и другими легочными инфекциями, такими как *Pneumocystis jirovecii*, которые могут иметь сходные особенности на КТ. Если пациент, находящийся на лечении по поводу синдрома Кушинга, заражен SARS-CoV-2, рекомендуется принимать «стрессовые» дозы глюкокортикоидов. Низкомолекулярные гепарины следует применять до тех пор, пока не будет назначено специфическое лечение, особенно у пациентов с умеренным или тяжелым вариантом синдрома Кушинга.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И COVID-19

### Узловые новообразования щитовидной железы (ЩЖ)

На фоне высокой заболеваемости COVID-19 основным источником выявления новых случаев узловых образований ЩЖ будут результаты КТ-сканирования у пациентов с респираторными нарушениями или пневмониями неуточненной этиологии, а также - иных методов визуализации органов грудной клетки, позвоночного столба с захватом области шеи.

Вероятность обнаружения пальпируемых образований будет ниже ввиду минимизации амбулаторных визитов к врачу-эндокринологу на период неблагоприятной эпидемиологической ситуации за исключением случаев, нуждающихся в оказании экстренной медицинской помощи.

**Для всех ранее выявленных эутироидных узловых образований ЩЖ, вне зависимости от размеров — даты плановых визитов откладываются на неопределенный срок, до улучшения эпидемиологической ситуации в Республике Беларусь.**

Необходимости в частой плановой визуализации, иных методах обследования для пациентов с доказанным доброкачественным характером тироидного процесса - нет. Интервал планового наблюдения может быть индивидуально расширен до 2-х и более лет до следующего контрольного визита.

Диагностический алгоритм при выявлении объёмных новообразований щитовидной железы будет сводиться в первую очередь к оценке нарушения функции органов шеи — трахеи и магистральных сосудов (вызывает ли новообразование значимое сужение просвета трахеи с сопутствующим нарушением дыхания, есть ли признаки нарушения гемодинамики по магистральным сосудам шеи).

На втором месте — оценка клинико-гормональной компенсации пациента и вероятности вклада неотложных тироидных состояний в общую картину клинического состояния пациента — наличие тиротоксикоза, тяжелого гиперпаратироза.

При отсутствии выраженного повышения или снижения тироидной/паратироидной функции — выполнение диагностических мероприятий может быть отсрочено на срок до 6-12 месяцев или до наступления благоприятных эпидемиологических условий, с последующей повторной оценкой тироидного статуса.

**Решение вопроса о выполнении инвазивных диагностических вмешательств**, таких как тонкоигольно-аспирационная биопсия (ТАБ) — так же может быть отложено на срок до 6 месяцев, за исключением выявления новообразований с сужением просвета трахеи более 50%, с явными признаками инвазии в смежные органы и ткани, прогрессирующим ухудшением общего состояния (за исключением инфекционной причины дыхательной недостаточности).

Ввиду того, что большинство (до 90%) объёмных новообразований — доброкачественные, а даже в случае выявления злокачественного тироидного новообразова-



ния — вопрос выполнения отсроченного хирургического лечения через несколько месяцев не представляет особого риска для прогноза жизни пациента. **Выполнение ТАБ ЩЖ и хирургических вмешательств у пациента с подозрением на COVID-19 может быть отсрочено до наступления клинического выздоровления.**

Большинство выявляемых опухолей щитовидной железы — высококодифференцированные, медленно растущие образования. Как правило - они не вызывают снижения иммунитета и не приводят к изменению тиреоидной функции. Ввиду отсутствия иных наблюдений на данный момент — принято, что такие пациенты **имеют общепопуляционные риски в плане заболеваемости и прогноза течения COVID-19.** Исключением являются пациенты с проводимым химиотерапевтическим иммуносупрессивным лечением, имеющие клинически развернутые формы течения опухолевых процессов.

Вопросы выполнения отложенного хирургического или радиойодтерапевтического лечения в условиях пандемии COVID-19 решаются индивидуально, с учетом возможностей системы здравоохранения Республики.

### **Тиротоксикоз и гипотироз**

Пациенты с *аутоиммунными заболеваниями ЩЖ* — в соответствии с общемедицинскими представлениями, - люди с особенностями аутоиммунитета, могут иметь более высокие риски инфицирования или быть в более сложной ситуации при развитии вирусной инфекции. Однако, на настоящий момент нет опубликованных подтвержденных данных, что пациенты с аутоиммунной тиреоидной патологией чаще заболевают COVID-19, или болеют им более тяжело. В данной ситуации актуально выполнение стандартных гигиенических рекомендаций в отношении обработки рук, масочного режима и мер социального дистанцирования.

Особую группу составляют пациенты с *тиротоксикозом на фоне тиростатической терапии* ввиду риска агранулоцитоза и наложения симптоматики/маскировки симптомов COVID-19. В случае возникновения повышения температуры, одышки — в известность должен быть немедленно поставлен лечащий врач/терапевт по месту жительства. Пациент должен выполнять мероприятия по самоизоляции до получения дальнейших указаний медицинского персонала.

Все пациенты с заболеваниями ЩЖ и нарушениями тиреоидного статуса (*гипотироз* или *тиротоксикоз*) должны быть предупреждены о важности продолжения приема назначенных лекарственных средств. Если заболевание не лечится надлежащим образом, то пациенты могут подвергаться повышенному риску вирусной инфекции или ее осложнений.

Для лиц с иммунным тиротоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса, до проведения патогенетического лечения (радиойодтерапии или тотальной тироектомии), согласно международным рекомендациям по ведению эндокринных заболеваний в условиях COVID-19, оптимальна схема длительной тиростатической тера-

пии «блокируй-замещай», которая стартует после достижения клинко-гормональной компенсации. Средние дозы производных метимазола (тирозол) достигают 20-30 мг в сутки, а дозы лекарственных средств левотироксина (эутирокс, L-тироксин и др.) – 50-75-100 мкг в сутки. Возможно назначение левотироксина на пустой желудок через 2-4 часа после вечернего приема пищи перед сном либо – в традиционной манере – утром за 40 минут до завтрака. Титрацию дозы лекарственных средств левотироксина проводят до достижения целевых уровней сТ4 – в интервале - середина нормы или верхняя граница нормы (14-19 пмоль/л).

Пациенты с анамнезом тотальных тироидэктомий по поводу болезни Грейвса или иной причины - в случае госпитализации в связи с вирусной пневмонией и COVID-19 должны сообщать информацию о назначенном им ежедневном приеме заместительной дозы препаратов левотироксина.

Важно, чтобы пациент имел возможность телефонного контакта со своим врачом и не прерывал самостоятельно лечение - даже в условиях инфицирования.

*Амиодарониндуцированные нарушения тироидного статуса.* В условиях пандемии, когда пациент с COVID-19 и нарушениями сердечного ритма может быть госпитализирован в любое перепрофилированное учреждение здравоохранения, отдельной задачей стоит профилактика амиодарониндуцированных нарушений тироидного статуса. Развитие тироидной дисфункции может существенно ухудшить прогноз пациента с COVID-19 и усложнить лечение вирусной инфекции.

Высокие риски негативных исходов определяет важность информирования интернистов о том, что перед принятием решения о назначении амиодарона необходима запись в истории болезни о проведенном уточнении анамнеза возможной тироидной патологии, а, в ряде случаев, - старт обследования пациента.

Амиодарон – бензофурановый дериват, содержащий в одной таблетке по 200 мг - 75 мг йода. Около 9 мг йода высвобождается ежедневно, попадая в организм (полупериод циркулирования в организме - 100 дней). Утвержден в международных протоколах лечения критических состояний, сопровождающихся аритмиями, включая коррекцию желудочковых тахиаритмий, профилактику летальных нарушений сердечного ритма. Рутинно используется при хронической терапии фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности. Известен как препарат, вызывающий тироидную дисфункцию у 15-20% пациентов, получающих его по поводу кардиальной патологии. Если амиодарониндуцированный гипотироз легко поддается коррекции, то развитие амиодарониндуцированной тироидной дисфункции может существенно ухудшить прогноз пациента с COVID-19 и осложнить лечение вирусной инфекции.

Разграничивают два типа амиодарониндуцированного тиротоксикоза, отличающихся разными механизмами формирования и разными ответами на проводимую терапию. Согласно нашим наблюдениям – до трети случаев амиодарониндуцированного тиротоксикоза составляют смешанные варианты, когда у одного и того же пациента в щитовидной железе наблюдаются процессы йодиндуцированной гипер-

продукции тироидных гормонов (гипертироз), и процессы деструкции тироцитов (иммунодеструктивный тиротоксикоз), что следует учитывать при выборе тактики лечения.

*Амиодарониндуцированный тиротоксикоз тип I.* Развитие этого варианта тиротоксикоза наблюдается преимущественно у тех пациентов, которые до приема амиодарона имели клиническую или субклиническую патологию ЩЖ – очаги функциональной автономии на фоне нодулярной патологии, аутоиммунный тиреоидит. Основным механизмом тиротоксикоза типа I – это избыточный синтез тироидных гормонов, но при этом захват радиофармпрепарата – чаще нормальный или снижен, реже – повышен. Уровень IL-6 – незначительно повышен. При цветной доплерсонографии щитовидной железы - кровоток повышен или нормальный. В случае назначения даже высоких доз тионамидов – эффект незначительный (перхлорат калия эффективен, но не зарегистрирован во многих странах Европы). Эффект от приема глюкокортикоидов при I типе тиротоксикоза - сомнительный.

*Амиодарониндуцированный тиротоксикоз тип II.* Захват радиофармпрепарата - снижен или отсутствует («молчащая» ЩЖ). Уровень IL-6 – многократно повышен (данный цитокин – не только маркер «цитокинового шока» при COVID-19, но и деструкции ткани ЩЖ). В случае цветной доплерсонографии - кровоток в ЩЖ снижен. При использовании тионамидов или перхлората калия – эффект отсутствует. При данном типе тиротоксикоза назначение глюкокортикоидов - высокоэффективно, позволяет уменьшить выраженность процессов деструкции в ЩЖ, но в случае сочетания с COVID-19 – остается спорным.

Оценка функции ЩЖ при тиротоксикозе на фоне приема амиодарона часто затруднительна. Уровень ТТГ может быть ниже порога чувствительности лабораторного набора. Оптимально определение сТ3 и сТ4 (повышены при обоих типах тиротоксикоза). Желательно – определение секс-гормон-связывающего глобулина (SHBG) – повышен, а также – IL-6 (многократно повышен при тиротоксикозе типа II, слегка – при типе I). Важно иметь в виду, что оценка захвата  $J^{131}$  не позволяет четко дифференцировать два варианта амиодарониндуцированного тиротоксикоза.

При тиротоксикозе типа I назначают высокие дозы тиростатиков из группы тионамидов (тирозол 60-80 мг/сутки). Продолжительность терапии – не менее 6 месяцев. В течение последнего десятилетия на кафедре эндокринологии БелМАПО тактика ведения тяжелых случаев амиодарониндуцированного тиротоксикоза, преимущественно I типа, - включает мультидисциплинарный подход - проведение совместного консилиума с тироидными хирургами и выполнение тотальной тироидэктомии по жизненным показаниям. Данный подход сейчас используют во многих странах. Назначение препаратов амиодарона в клинической практике требует тщательной оценки возможных рисков у конкретного пациента, что определяет важность исключения даже субклинической патологии щитовидной железы.

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И COVID-19**

### **Гиперпаратироз**

На настоящий момент отсутствуют данные, подтверждающие более тяжелое течение COVID-19 на фоне компенсированного проводимым лечением первичного латентного гиперпаратироза. Актуально выполнение стандартных гигиенических рекомендаций в отношении обработки рук, масочного режима и мер социального дистанцирования.

Пациенты должны продолжать назначенное ранее лечение, соблюдать питьевой режим до 1,5-2,0 литров воды в сутки и двигательный режим.

В условиях самоизоляции или иммобилизации при развитии COVID-19 инфекции у лиц с ранее латентным течением гиперпаратироза возможно нарастание уровня гиперкальциемии - вплоть до гиперкальциемического криза с появлением соответствующей симптоматики (полидипсии, полиурии, тошноты и рвоты, мышечной слабости, заторможенности, абдоминальных болей, нарушения мочеиспускания вплоть до анурии, нарушений сердечного ритма).

Гиперкальциемический криз при декомпенсации первичного латентного гиперпаратироза с отсутствием или наличием данных о ранее выполненной визуализации аденомы/ полигландулярной болезни паращитовидных желез является основанием для проведения коррекции параметров кальциемии в условиях ОИТР, включая внутривенное введение бисфосфонатов, применение сорбционных технологий.

Сроки выполнения интраоперационной ревизии паращитовидных желез и хирургического лечения (паратироидэктомия) эндокринным хирургом переносятся на период завершения пандемии.

### **Гипопаратироз**

Пациенты с послеоперационным или аутоиммунным гипопаратирозом должны продолжать назначенное лечение и соблюдать индивидуальные гигиенические принципы профилактики COVID-19 инфекции.

Важность отсутствия дефицита витамина Д в укреплении противовирусного иммунитета касается и пациентов с гипопаратирозом.

Необходимости в частых плановых осмотрах и лабораторных методах обследования для пациентов с верифицированным диагнозом гипопаратироза - нет. Интервал планового наблюдения может быть индивидуально расширен до года и более лет. Рекомендуются контрольные телефонные звонки или видеоконсультации с лечащим врачом и внесение корректив в проводимую заместительную терапию исходя из клинической симптоматики. Цели кальциемии – нижняя граница нормы. При этом возможно периодическое ощущение пациентом парестезий. Недопустимо бесконтрольное парентеральное введение глюконата кальция или хлорида кальция, что приводит к отложению кальциатов в структурах головного мозга, иных органах.

Корректируется заместительная доза лекарственных средств кальцитриола. Пероральные дозы карбоната кальция в сутки не должны превышать 2,0 г, одномоментно принимается не более 500 мг.

При наличии вопросов у лечащего врача по ведению пациента – телеконсультирование с сотрудниками кафедры эндокринологии БелМАПО ([cit@belmapo.by](mailto:cit@belmapo.by)) или оформление консультации через Центр экстренной медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Раздел: Сахарный диабет и COVID-19

1. Данилова, Л.И. Феномен инсулинорезистентности в клинической практике: механизмы формирования и возможности коррекции / Л.И. Данилова // *Лечебное дело*. – 2009. – №2. – С. 29–40.
2. Berg, K.M. Intravenous thiamine is associated with increased oxygen consumption in critically ill patients with preserved cardiac index / K.M. Berg, S. Gautam, J.D. Saliccioli, T. Giberson, B. Saindon, M.W. Donnino // *Ann Am Thorac Soc*. – 2014. – Vol.11, №10. – P. 1597–1601.
3. Bhadada, S.K. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? / S.K. Bhadada // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2020. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202840/>. – Date of access: 15.06.2020.
4. Bornstein, S.R. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. / S.R. Bornstein, F. Rubino, K. Khunti, [et al.] // *Lancet*, (electronic journal) – 2020. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180013/>. – Date of access: 15.06.2020.
5. Bouillon, R. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. / R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2019. – Vol.40, №4. – P. 1109–1151.
6. Carr, A.C. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. / A.C. Carr // *Critical Care*. – 2020. – Vol.24, №133. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137406/>. – Date of access: 15.06.2020.
7. Center for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). (2020). – Mode of access: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. – Date of access: 15.06.2020.
8. Ceriello, A. COVID-19 and diabetes management: what should be considered? / A. Ceriello, A.P. Stoian, M. Rizzo // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162752/>. – Date of access: 15.06.2020.
9. Clodi, M. Treatment of hyperglycemia in adult, critically ill patients (Update 2019) / M. Clodi, M. Resl, H. Abrahamian, B. Föger, R. Weitgasser // *Klin Wochenschr*. – 2019. – Vol.131, №1. – P. 218–220.
10. Coronavirus: guidelines for managing diabetes during an illness.– Mode of access: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes.html>. – Date of access: 15.06.2020.
11. Greiller, C.L. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. / C.L. Greiller, A.R. Martineau // *Nutrients*. – 2015. – Vol.7. – P. 4240–4270.
12. Gunst, J. Glucose control in the ICU / J. Gunst, A. Bruyn, G. Van den Berghe // *Opin Anaesthesiol*. – 2019. – Vol.32, №2. – P. 156-162.
13. Harding, J.L. Trends in rates of infections requiring hospitalization among adults with versus without diabetes in the U.S., 2000-2015. / J.L. Harding, S.R. Benoit, E.W. Gregg, Pavkov, M.E. Perreault L. // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol.43. – P. 106–116.
14. Hussain, A. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. / A. Hussain, B.

Bhowmik, N.C. do Vale Moreira // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 162, №4. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144611/>. – Date of access: 15.06.2020.

15. Hersh, A.M. Lower glucose target is associated with improved 30-day mortality in cardiac and cardiothoracic patients. / A.M. Hersh, E.L. Hirshberg, E.L. Wilson [et al.] // *Chest.* – 2018. – Mode of access: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(18\)30646-9/pdf](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(18)30646-9/pdf). – Date of access: 15.06.2020.

16. IDF (2020) Coronavirus: guidelines for managing diabetes during an illness. – Mode of access: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes.html>– Date of access: 15.06.2020.

17. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. – 9th ed. – IDF, Brussels, 2019. – Mode of access: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF\\_Atlas\\_9th\\_Edition\\_2019.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf). – Date of access: 15.06.2020.

18. Isachkina, O.N. Disglikemiya kriticheskikh sostoyaniy [Critical Dysglycemia] / O.N. Isachkina, L.I. Danilova // *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski.* – 2018. – N. 2. – P. 302-312.

19. Isachkina, O.N. Kontrol' parametrov glikemii u patsiyentov v kriticheskom sostoyanii [Glycemic control parameters in patients in critical condition]. / O.N. Isachkina, L.I. Danilova // *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Yevropa.* – 2018. – N.2. – P. 258–268.

20. Greiller, C.L. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D / C.L. Greiller, A.R. Martineau // *Nutrients.* – Vol. 7. – P. 4240–4270.

21. Gunst, J. Glucose control in the ICU / J. Gunst, A. Bruyn, G. Van den Berghe // *Opin Anaesthesiol.* – Vol. 32, №2. – P. 156–162.

22. Guo T, Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen, L. Wu X, Zhang, H. He T. Wang, J. Wan, X. & Lu Z. Wang // *JAMA. – Cardiol.* – 2020. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/>. – Date of access: 15.06.2020.

23. Harding, J.L. Trends in rates of infections requiring hospitalization among adults with versus without diabetes in the U.S., 2000-2015. / J.L. Harding, S.R. Benoit, E.W. Gregg, M.E. Pavkov, L. Perreault // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol.43. – P.106–116.

24. Kim, W.Y. J. K. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: propensity score-based analysis of a before-after cohort study. / W.Y. Kim, J.S. Jo E.J., Eom, J. Mok, Kim, M.H. Kim K.U., [et al.]. // *Crit Care.* – 2018. – Vol.47. – P. 211–218.

25. Wang, D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. / D. Wang, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang., B. Wang [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, №11. – P. 1061–1069.

#### Раздел: Острые осложнения сахарного диабета при COVID-19

1. Bhadada, S. K. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? / S.K. Bhadada // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202840/>. – Date of access: 15.06.2020.

2. Ceriello, A. COVID-19 and diabetes management: what should be considered? / A. Ceriello, A.P. Stoian, M. Rizzo // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162752/>. – Date of access: 15.06.2020.

3. Iacobellis, G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? / G. Iacobellis // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2020. – Vol.162. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271223/>. – Date of access: 15.06.2020.

4. Le, P. Use of Antihyperglycemic Medications in U.S. Adults: An Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. / P. Le, A. A.D. Chaitoff, Ye W. Misra-Hebert, W.H. Herman, M.B. Rothberg // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol.43, №6. – P. 1227-1233.

5. Wang, B. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. / B. Wang, R. Li, Z. Lu, Y. Huang // *Aging*. – 2020. – Vol. 12, №7. – P. 234-238.

6. Wimalawansa, S.J. Global epidemic of coronavirus–COVID-19: What we can do to minimize risks. / S.J. Wimalawansa // *Eur. J. Biomed. Pharm. Sc.* – 2020. – Vol.7. – P.432–438.

7. Yang, J.K. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. / J.K. Yang, S.S. Lin, X.J. Ji, L.M Guo. // *Acta Diabetol.* – 2010. – Vol.47. – P.193–199.

8. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. / F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. B. Wang, X. Song, Gu [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P.1054-1062.

#### Раздел: Гестационный сахарный диабет и COVID-19

1. Сидельникова, В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. – М.: МЕД пресс-информ, 2007. – 352 с.

2. Australasian Diabetes in Pregnancy Society, Australian Diabetes Society, Australian Diabetes Educators Association, Diabetes Australia. Diagnostic testing for gestational diabetes mellitus (GDM) during the COVID 19 pandemic: antenatal and postnatal testing advice. Accessed 5 April 2020. – Mode of access: <https://www.adips.org/documents/COVID-19>. – Date of access: 15.06.2020.

3. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (position statement). // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol.27 (Suppl 1). – P. S88–S90.

4. Clausen, T.D. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. The role of intrauterine hyperglycemia. / T.D. Clausen, E.R. Mathiesen, T. Hansen, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol.31. – P. 340–346.

5. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. // WHO. – 2013. – 63 p.

6. Drucker, D.J. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways With Therapeutic Implications. / D.J. Drucker // *Endocr Rev.* – 2020. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184382/>. – Date of access: 15.06.2020.



7. Ekpebegh, C.O. A 10-year retrospective analysis of pregnancy out-come in pregestational Type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. / C.O. Ekpebegh, E.J. Coetzee, van der Merwe [et al.] // *Diabet Med.* – 2007. – Vol.24. – P. 253–258.

8. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy// *Europ. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 761–781.

9. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009. – Mode of access: file:///C:/Users/anna\_bibl/Downloads/Pregnancy\_EN\_RTP.pdf. – Date of access: 15.06.2020.

10. Fadini, G.P. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. / G.P. Fadini, M.L. Morieri, E. Longato, A. Avogaro // *J Endocrinological Investigation.* – 2020. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103097/>. – Date of access: 15.06.2020.

11. Ghosh, P. Plasma glycated CD59, a novel biomarker for detection of pregnancy-induced glucose intolerance. / P. Ghosh, M.A. Luque-Fernandez, A. Vaidya, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol.40. – P. 981–984.

#### Раздел: Несахарный диабет и COVID-19

1. Behan, L.A. Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study. / L.A. Behan, M. Sherlock, P. Moyles, O. Renshaw, C.J. Thompson, C. Orr, K. Holte, M.R. Salehmohamed, N. Glynn, W. Tormey [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2015. – Vol.172. – P. 243–250.

2. Christ-Crain, M. Diabetes insipidus. / M. Christ-Crain, D.G. Bichet, W.K. Fenske, M.B. Goldman, S. Rittig, J.G. Verbalis, A.S. Verkman // *Nat Rev Dis Primers.* – 2019. – N5. – P. 54–66.

3. Crowley, R.K. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. / R.K. Crowley, M. Sherlock, A. Agha, D. Smith, C.J. Thompson // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2007. – Vol. 66. – P. 475–482.

4. Darmon, M. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. / M. Darmon, J.F. Timsit, A. Francais, M. Nguile-Makao, C. Adrie [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – Vol.25. – P. 2510–2515.

5. Gleeson, H. Concerns about the safety of patients with diabetes insipidus admitted to hospital. / H. Gleeson, A. Bonfield, E. Hackett, W. Crasto // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2016. – Vol. 84. – P. 950–951.

6. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. / F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang, B. Song, X. Gu [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1054–1062.

## Раздел: Эндогенный гиперкортизолизм и COVID-19

1. Данилова, Л.И. Гиперкортизолизм, или болезнь Кушинга: меняются ли диагностические и лечебные подходы? / Л.И. Данилова // Рецепт. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 379-391.
2. Радюк, Д.В. Аспекты диагностики болезни Иценко-Кушинга на примере клинического случая. / Д.В. Радюк, Л.И. Данилова, В.А. Журавлев // Неврология и нейрохирургия. Вост. Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 326–338.
3. Huynh, J. Cushing syndrome due to adrenal carcinoma / J. Huynh, P. Aronowitz // J Gen Intern Med. – 2018. – Vol. 33, N.7. – P. 1203–1204.
4. Fassnacht, M. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. / M. Fassnacht, W. Arlt, I. Bancos, H. Dralle, J. Newell-Price, A. Sahdev, A. Tabarin [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2016. – Vol.175, N.2. – P. G1–G34.
5. Cushing's syndrome: clinical management guidance during the COVID-19 Pandemic. – Mode of access: <https://csrf.net/wp-content/uploads/2020/04/international-covid-guidelines-for-cs.pdf>. – Date of access: 15.06.2020.
6. Nieman, L.K. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L.K. Nieman [et al.] // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – N.93. – P. 1526–1540.
7. Nieman, L. K. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L. K. Nieman [et al.] // J Clin Endocrinology Metabolism. – 2015. – Vol. 100, N.8. – P. 2807–2831.
8. Masjkur, J. Plasma Steroid Profiles in Subclinical Compared with Overt Adrenal Cushing Syndrome / J. Masjkur, M. Gruber, M. Peitzsch, D. Kaden, G. Di Dalmazi, M. Bidlingmaier, S. Zopp [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2019 – Vol.104, N.10. – P. 4331–4340.
9. Tirosh, A. Computerized Analysis of Brain MRI Parameter Dynamics in Young Patients With Cushing Syndrome—A Case-Control Study /A. Tirosh, H. Ravi Prakash, G.Z. Papadakis, C. Tatsi, E. Belyavskaya, L. Charalampos, M.B. Lodish [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol.105, N.1. – P. 1–9.

## Раздел: Заболевания щитовидной железы и COVID-19

1. Angell, T.E. New recommendations for the management of thyroid dysfunction and thyroid enlargement in the United Kingdom. / T.E. Angell // Thyroid. – 2020. – Vol. 32, N.3. – P. 102–105.
2. AACE Position Statement: Coronavirus (COVID-19) and People with Thyroid Disease.– Mode of access: <https://www.aace.com/recent-news-and-updates/aace-position->

statement-coronavirus-covid-19-and-people-thyroid-disease/. – Date of access: 15.06.2020.

3. ATA Patient Education brochures. – Mode of access: <https://www.thyroid.org/thyroid-information/>. – Date of access: 15.06.2020.

4. AACE Position Statement: Coronavirus (COVID-19) and People with Thyroid Disease. – Mode of access: <https://www.aace.com/recent-news-and-updates/aace-position-statement-coronavirus-covid-19-and-people-thyroid-disease>. – Date of access: 15.06.2020.

5. **Centers for Disease Control (CDC) website.** – Mode of access: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. – Date of access: 15.06.2020.

6. Center for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). – Mode of access: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. – Date of access: 15.06.2020.

7. Durante, C. The diagnosis and management of thyroid nodules: A review. / C. Durante, G. Grani, L. Lamar, S. File, S.J. Mandel, D.S. Cooper // JAMA. – 2018. – Vol.319. – P. 914–924.

8. Danilova, L.I. Shchitovidnaya zheleza i lekarstvennyye preparaty [Thyroid and medications] / L.I. Danilova //ARS medica. Iskustvo meditsiny. – 2008. – N.2–3 – P.11–14.

9. Danilova, L.I. Bolezni shchitovidnoy zhelezy i assotsirovannyye zabolevaniya [Thyroid Diseases and Associated Diseases] / L.I. Danilova.– Minsk-Nagasaki, 2004. – 472 p.

10. Joshi, S.R. Effect of levothyroxine dosing before breakfast versus at bedtime / S.R Joshi // Hyperthyroidism. – 2020. – P.159–161.

11. Hurtado, C. Antithyroid medications are the most common treatment for graves' disease in the united states despite high rates of treatment failure / C. Hurtado, M.W. Yeh, M.J. Livhits // Hyperthyroidism. – 2020. – P.162–165.

12. Lushchyk, M. Trends in thyroid cancer incidence in young population of Brest region of Belarus» / M. Lushchyk, A. Grigorovich, L. Danilova, V. Sivuda, V. Drozd / 89th Annual Meeting of the American Thyroid Association, (Chicago, Illinois, USA, October 31–November 3, 2019). // Thyroid. – 2019. – Vol.29, suppl.1. – Mode of access: <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.2019.29085.abstracts>. – Date of access: 15.06.2020.

13. Li, M. Considerations for Thyroid Fine Needle Aspiration (FNA) Biopsies During the COVID-19 Pandemicю. / M. Li, R.C. Marquez, K.L. Vinales, P.D. Reaven, G. Behari, A. Dildeep, S.M. Harman // Clinical Thyroidology. – 2020. –Vol.32, N.4. – P.157–159.

14. Force Screening for thyroid cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. /U.S. Preventive Services Task Force / K. Bibbins-Domingo, D.C. Grossman, S.J. Curry, M.J. Barry, K.W. Davidson, C.A. Doubeni, J.W. Jr. Epling, A.R.

Kemper, A.H. Krist [et al.] // JAMA. – 2017. – N317. – P. 1882–1887.

15. Ross, D.S. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. / D.S. Ross, H.B. Burch, D.S. Cooper, M.C. Greenlee, P. Laurberg, A. L. Maia, S.A. Rivkees, M. Samuels [et al.] // Thyroid. – 2016. – P.1–272.

16. Lee, S. Y. Thyroidectomy may improve survival in patients with moderate to severe cardiac dysfunction and amiodarone-induced thyrotoxicosis compared to medical treatment. / S.Y. Lee // Hyperthyroidism. – 2020. – N.4.– P. 174–177.

#### Раздел: Заболевания паращитовидных желез и COVID-19

1. Bouillon, R. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. / R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet [et al.] // Endocr. Rev. – 2019. – Vol.40, N.4. – P. 1109–1151.

2. Eastell, R. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. / R. Eastell, M.L. Brandi, A.G. Costa, P. D'Amour, D.M. Shoback, R.V. Thakker // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. –Vol.99, N.10. – P. 3570–3579.

3. Grant, W.B. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell, C.A. Baggerly [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol.12. – P. 988–996.

4. Khan, A.A. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. / A.A. Khan, C.A. Koch, S. Van Uum, J. P. Baillargeon, J. Bollerslev, M. L. Brandi [et al.] // Eur J Endocrinology. – 2019. – N.180. – P. 1–23.

5. Schini, M. Normocalcemic hyperparathyroidism: study of its prevalence and natural history. / M. Schini, R.M. Jacques, E. Oakes, N.F. A. Peel, J.S. Walsh, R. Eastell // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 105. – N.1. – P. 1–13.

6. Wimalawansa, S.J. Global epidemic of coronavirus–COVID-19: What we can do to minimize risks. / S.J. Wimalawansa, // Eur. J. Biomed. Pharm. Sci. – 2020. – N.7. – P. 432–438.

Учебное издание

**Данилова** Лариса Ивановна  
**Бурко** Ирина Ивановна  
**Валуевич** Виктор Владимирович  
**Лущик** Максим Леонидович  
**Романовский** Алексей Антонович  
**Радюк** Дмитрий Владимирович

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.05.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,75. Уч.- изд. л. 2,27. Тираж 130 экз. Заказ 103.

Издатель и полиграфическое исполнение –

государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.



**Данилова Л.И., Бурко И.И., Валувич В.В. и др.**