

Вперше виявлений LADA-діабет, ускладнений COVID-асоційованим міокардитом (клінічний випадок)

Саєнко Я. А., Марушко Є. Ю., Кузьменко С. О., Реброва Я. Є.,
Єпішина Д. Д., Маньковський Б. М.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-4-02>

Резюме

З моменту оголошення пандемії COVID-19 у березні 2020 року, було проведено велику кількість досліджень, які вказують на те, що коронавірусна інфекція вражає не лише легені, але й наносить значний та тривалий негативний вплив на інші органи й системи. Наприклад, було доведено асоціацію ковіду та міокардиту. Серцеві прояви можуть бути різноманітними, включаючи міокардит, небезпечні для життя аритмії, гострий коронарний синдром, систолічну серцеву недостатність і кардіогенний шок.

Вірус SARS-CoV-2 також здатний спричиняти пряме пошкодження підшлункової залози, що може погіршити перебіг цукрового діабету та навіть спровокувати маніфестацію автоімунного діабету у осіб, які раніше не хворіли на діабет. Цукровий діабет, одне з найпоширеніших хронічних захворювань у світі, має тісний зв'язок з несприятливим прогнозом у випадку COVID-19.

Ключові слова: LADA діабет, цукровий діабет, гострий міокардит, COVID-19-асоційований міокардит, серцева недостатність, іНЗКТГ-2.

Жінка, 54 років, звернулась до відділення кардіометаболічних захворювань Клініки для дорослих Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» у вересні 2022 року зі скаргами на підвищення

рівня глюкози крові та артеріального тиску, виражену задишку при ходьбі, у спокої та під час сну, набряки гомілок, прогресуючу слабкість, що обмежувала її повсякденну активність, відсутність апетиту, схуднення на 3–5 кілограмів.

Саєнко Я. А.,
к. мед. н., провідний
науковий співробітник

Відділ кардіоваскулярної діабетології,
Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ
<https://orcid.org/0000-0003-1953-1066>

Марушко Є. Ю.,
к. мед. н., завідувач відділення
кардіометаболічних захворювань

Відділення кардіометаболічних захворювань,
Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ
<https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>

Кузьменко С. О.,
к. мед. н., завідувач відділення
інтенсивної терапії

Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

Реброва Я. Є.,
інтерн

Відділення кардіометаболічних захворювань,
Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

Єпішина Д. Д.,
інтерн

Відділення кардіометаболічних захворювань,
Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ
<https://orcid.org/0009-0004-9118-186X>

Маньковський Б. М.,
проф., д. мед. н., член-кор. НАМН України,
завідувач відділу кардіоваскулярної діабетології,

Клініка для дорослих, ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ;
Національний університет охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Anamnesis vitae: інсульту, інфаркту міокарда не було. Весною 2022 року хворіла на COVID-19.

При огляді: шкірні покриви бліді, сухі, пацієнтка нормостенічної тілобудови, ІМТ 26,6 кг/м², набряки рук та ніг, спостерігається задишка при розмові.

Лабораторні дані: глікемія 19,9 ммоль/л, HbA1c 9,80 %, ШКФ 62 мл/хв/1,73м². С-пептид 2,864 нг/мл, GADA 22,73 Од/мл.

Фізикальне обстеження: АТ 147/72 мм рт. ст. Синусова тахікардія: частота серцевих скорочень 100 уд/хв.

За результатами ЕхоКГ: виражена мітральна недостатність, дифузне зниження скоротливості правого і лівого шлуночків (фракції викиду лівого шлуночка за даними ехокардіографії — 25 %, TAPSE — 11 мм), дилатація обох шлуночків, помірна тристулкова недостатність, невелика легенева гіпертензія, ексудативний перикардит, правобічний гідроторакс.

МРТ серця з внутрішньовенним контрастуванням: зміни міокарду лівого шлуночка неішемічного генезу, обумовлені дифузним гострим міокардитом (Lake Louise 3 критерія), різко знижена систолічна функція лівого шлуночка — фракція викиду 16,2 %, правого шлуночка — фракція викиду 17,5 %, розширені порожнини обох шлуночків, ексудативний перикардит, правобічний гідроторакс.

Діагноз: LADA-діабет, вперше виявлений. Гострий дифузний міокардит (за даними МРТ 02.09.2022). Виражена вторинна мітральна недостатність. Помірна тристулкова недостатність. Невелика легенева гіпертензія. Ексудативний перикардит. Правобічний гідроторакс. Гіпертонічна хвороба II ст., 2 ст., ризик 3 (високий). Серцева недостатність (СН) II Б зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ 25 %). NYHA III.

В статті представлено діагностичний пошук та лікування в умовах палати інтенсивної терапії. Наведений клінічний випадок підкреслює проблему коморбідності захворювань у важких пацієнтів, а також привертає увагу до різноманіття поєднання ускладнень коронавірусної інфекції.

Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA) — це форма цукрового діабету (ЦД) з ознаками як ЦД 1-го типу,

так і ЦД 2-го типу, і тому його також іноді називають ЦД типу 1,5. В Японії використовується синонім «повільно прогресуючий інсулінозалежний діабет 1-го типу» (SPIDDM). Термін Всесвітньої організації охорони здоров'я для LADA — «імунорелевантний діабет, що повільно розвивається». З імунологічної точки зору, LADA-діабет подібний до ЦД 1-го типу, оскільки автоантитіла до бета-клітин острівців Лангерганса присутні, хоча в менших титрах, а імунологічне пошкодження прогресує набагато повільніше, ніж в класичному ЦД 1-го типу. Латентний автоімунний діабет визначається певними генетичними факторами. Як і в ЦД 1-го типу, ризик розвитку LADA найвищий у носіїв певних гаплотипів HLA. Гени HLA кодуєть головні гістосумісні антигени, які мають важливі імунорегуляторні функції, тому не дивно, що LADA-діабет спричинений порушенням в імунній системі. Генетичні локуси, що є притаманними для ЦД 1-го типу, пов'язані з LADA-діабетом. Серед них: головний комплекс гістосумісності MHC, RPTN22, SH2B3 та INS. Тригерами до автоімунної відповіді можуть виступати віруси Коксакі, ентеровіруси, цитомегаловірус, вірус краснухи, грипу В, вірус епідемічного паротиту, а нещодавно SARS-CoV-2 (COVID-19) [1]. Більшість пацієнтів з LADA-діабетом мають позитивний результат хоча б одного автоантитіла до бета-клітин, причому автоантитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти (GADA) є найпоширенішими. С-пептид в основному не виявляється у класичному ЦД 1-го типу, а його рівень у пацієнтів з вперше діагностованим ЦД 2-го типу є нормальним або підвищеним, тоді як у осіб з LADA-діабетом виявляються низькі, але все ще виявлені значення С-пептиду на момент діагностики. Крім того, рівні стимульованого С-пептиду взагалі є вищими у всіх часових точках після проби [2].

Існують дані, що LADA може мати кілька спільних факторів ризику з ЦД 2-го типу, включаючи надмірну вагу, малорухливий спосіб життя, вживання алкоголю та куріння. Ці чинники відомі своїм впливом на інсулінорезистентність, що свідчить про те, що, крім інсулінодефіциту, спричиненого

автоімунним пошкодженням бета-клітин, інсулінорезистентність може відігравати ключову роль у патогенезі LADA. Більше того, це означає, що поява LADA, подібно до ЦД 2-го типу, до певної міри може бути уповільнена за допомогою модифікації способу життя, такої як зменшення ваги та збільшення фізичної активності, відмова від шкідливих звичок [3].

Основним викликом для лікаря є вміння диференціювати пацієнтів з LADA-діабетом від тих, хто має ЦД 2-го типу. Визначальною ознакою ЦД 2-го типу є відсутність автоантитіл до компонентів бета-клітин, нормальний або часто підвищений рівень С-пептиду натще і після стимуляції, а також відсутність необхідності в інсуліні протягом тривалого періоду. Необхідно розглядати можливість скринінгу на LADA-діабет у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які не досягають необхідного глікемічного контролю, незважаючи на призначену цукрознижуючу терапію. Це особливо важливо, якщо пацієнти не мають надлишкової ваги, не мають ознак метаболічного синдрому, або якщо вони чи їх родичі першого ступеня мають інші автоімунні захворювання, зокрема тиреоїдит Хашімото, хворобу Грейвса, целиакію, ревматоїдний артрит [4]. Раннє виявлення LADA-діабету у пацієнтів із ЦД 2-го типу залишається надзвичайно важливим для подальшої тактики лікування. Оскільки автоімунний процес при LADA, здається, протікає повільніше, ніж при класичному ЦД 1-го типу, лікування, яке запобігає руйнуванню β -клітин, є необхідним і має бути реалізовано [5].

За даними International Diabetes Federation у світі налічується 537 мільйони людей з цукровим діабетом. Оскільки поширеність LADA-діабету серед населення з ЦД 2-го типу становить від 4 до 12 відсотків в залежності від популяції, LADA-діабетом хворіють від 17 до 50 мільйонів осіб. Ймовірно ця кількість хворих зростатиме експоненційно в найближчі роки.

Найбільш частим гострим ускладненням автоімунного діабету є гіпоглікемія, що обумовлено необхідністю застосування інсулінотерапії. Дане ускладнення може супроводжуватись втратою свідомості пацієнта та потребувати допомоги рідних чи навколишнього оточення, із застосу-

ванням підшкірного введення розчину глюкагону, а при потребі і кваліфікованої медичної допомоги з введенням внутрішньовенно 40 % розчину глюкози. Гіпоглікемічна кома та діабетичний кетоацидоз потребують лікування хворого в умовах інтенсивної терапії. Основними хронічними ускладненнями є: мікросудинні ускладнення, такі як нефропатія, нейропатія та ретинопатія. Макросудинні ускладнення включають ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність, кардіоміопатію, цереброваскулярні захворювання, включаючи інсульт і транзиторну ішемічну атаку, та захворювання периферичних артерій.

Гострий міокардит є гострим ураженням міокарду запального генезу, що має досить різноманітну етіологію (починаючи від вірусного генезу, закінчуючи автоімунними захворюваннями), та характеризується варіабельним перебігом (від субклінічної симптоматики до фульмінантного перебігу із кардіогенним шоком). Всесвітня організація охорони здоров'я визначає міокардит як запальне захворювання міокарду, діагностоване за встановленими гістологічними, імунологічними, імуногістохімічними та молекулярними критеріями з ендоміокардіальною біопсією, що використовується для встановлення точного діагнозу та потенційної етіології. Проте ендоміокардіальна біопсія в Україні рутинно не використовується для діагностики міокардиту, і пацієнтам можуть встановити діагноз на основі непрямих доказів, а саме: патологічні знахідки під час ехокардіографії або ж проведення магнітно-резонансної томографії серця із внутрішньовенним контрастуванням, що є одним із найточніших методів [6]. Ці дослідження ми і провели нашої пацієнтці. Останні три роки ми все частіше діагностуємо міокардит після перенесеного COVID-19, що згідно даних наукової літератури визнається наслідком прямого вірусного ураження або надмірної імунної відповіді організму. Патогенез розвитку даного ускладнення повністю не з'ясований, але дві основні теорії передбачають пряму роль рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (ACE-2) та гіперімунної відповіді. Вважається, що патофізіологія міокардиту,

пов'язаного з COVID-19, є поєднанням прямої вірусної травми та пошкодження серця внаслідок імунної відповіді. В основі патогенетичних механізмів вірусного міокардиту лежить комплекс чинників — пряма цитотоксична дія вірусу на кардіоміоцити (КМЦ), активація процесів апоптозу, а також реакції первинного і вторинного імунітету, ураження мікросудинного русла, ремоделювання скоротливого апарату серцевого м'яза [7]. Ці процеси, як правило, проходять три послідовні фази. На початковій фазі захворювання відбувається проникнення вірусу в КМЦ, ендотеліальні клітини і фібробласти шляхом ендоцитозу. Пошкодження міокарда на початкових стадіях захворювання може реалізовуватися шляхом прямого вірус-опосередкованого лізису КМЦ або через активацію первинної імунної відповіді. У разі блискавичних форм міокардиту масова загибель КМЦ може призводити до серйозного порушення скоротливої функції серця і швидкого прогресування СН. Макрофаги й клітини — натуральні кіллери — посилюють пошкодження серцевого м'яза, знищуючи інфіковані вірусом КМЦ за допомогою перфоринів і гранзимів, а також підтримують активне запалення в міокарді, продукуючи прозапальні цитокіни. Початкова фаза міокардиту в разі адекватної імунної відповіді може закінчуватися повною елімінацією вірусу з міокарда з подальшим одужанням, проте може перейти в другу фазу — автоімунну. Друга фаза вірусного міокардиту починається, як правило, через 10–14 днів після проникнення вірусу в міокард і характеризується активацією реакцій вторинного (специфічного імунітету) із виробленням специфічних антиміокардіальних імуноглобулінів класів G, M і A плазматичними клітинами і проліферацією клонів антигенспецифічних Т-лімфоцитів. Крім того, відбувається стимуляція хемотаксису лейкоцитів, що супроводжується їх міграцією у вогнище запалення й адгезією до ендотеліоцитів, порушенням мікроциркуляції і вираженим пошкодженням скоротливого апарату серця. У разі тривалого запального процесу в серцевому м'язі відбувається перехід захворювання в третю, хронічну фазу, в

якій основним патологічним процесом є ремоделювання серцевого м'яза з прогресуванням дилатації серця і розвитком хронічної серцевої недостатності. Ознаки запалення в міокарді під час гістологічного дослідження можуть не виявлятися, проте глибокі структурно-функціональні зміни контрактильного апарату серця із розвитком фіброзу, як правило, незворотні. Надалі може відбуватися трансформація захворювання в дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП). Іншим патогенетичним механізмом ушкодження серця при міокардиті є розвиток імунопатологічних реакцій гуморального типу, що супроводжується синтезом аутологічних антитіл різних класів. Під дією вірусних частинок відбувається виділення кардіального міозину в кровоплин, що призводить до синтезу аутоантитіл до важкого ланцюга міозину й ураження основного скоротливого білка міокарда, причому цей патологічний процес продовжується навіть після елімінації вірусу з міокарда [8]. Крім цього, описано ще один механізм пошкодження серцевого м'яза при міокардиті, який не пов'язаний із безпосереднім цитотоксичним ефектом вірусів, а реалізується внаслідок гіперпродукції аутоантитіл — так званий «феномен антигенної мімікрії». Цей феномен полягає в тому, що, як уже згадувалося, особливістю деяких вірусів та інших інфекційних агентів є схожість їх антигенної структури з антигенами макроорганізму, зокрема зі структурними елементами серця, це обумовлює перехресну реакцію антитіл із аутологічними тканинами [9]. Феномен антигенної мімікрії лежить в основі вироблення аутоантитіл до різноманітних антигенних структур: КМЦ та інших структурних елементів серця, зокрема міолеми і сарколеми, елементів міжклітинного простору. Той самий механізм відповідає за продукцію цитотоксичних Т-лімфоцитів і активацію аутоімунних реакцій клітинного типу [10].

Мета

Провести аналіз клінічного випадку асоціації коронавірусної інфекції з вперше виявленим LADA-діабетом та міокардитом.

Опис клінічного випадку

Жінка 54 років, звернулась зі скаргами на підвищення глюкози крові та артеріального тиску, виражену задишку при ходьбі та у спокої й під час сну, набряки гомілок, прогресуючу слабкість, що обмежувала її повсякденну активність, відсутність апетиту, схуднення на 3–5 кілограмів.

Анамнез захворювання: навесні цього року пацієнтка та уся її родина хворіли на коронавірусну інфекцію, що була підтверджена позитивним ПЛР-тестом. Перебіг захворювання був легкий, і наша пацієнтка та її рідні не потребували госпіталізації. Після цього жінка пережила стрес через особисті обставини, внаслідок чого відмовилась від їжі та схудла на 3–5 кг. Зі слів пацієнтки, задишка з'явилась влітку і поступово прогресувала. Вага до хвороби була 76 кг, ІМТ 27,9 кг/м². В цей період випадково виміряла рівень глікемії глюкометром сусідки та отримала підвищений показник — глюкоза крові натще була 12 ммоль/л. Після чого пацієнтка звернулась до сімейного лікаря за місцем проживання, де їй було призначено метформін 1000 мг 1 раз на добу та препарат сульфонілсечовини гліметпірид в дозі 2 мг, але на даній терапії покращення самопочуття не відбулося, наростала задишка та слабкість.

Раніше перенесені будь які гострі та хронічні захворювання пацієнтка заперечувала, що змусило нас, враховуючи дані наукової літератури, задуматись про асоціацію міокардиту з COVID-19. Однак чи пов'язаний LADA-діабет з коронавірусним захворюванням в теперішній час в науковій спільноті триває дискусія та немає однозначних доказів.

При поступленні стан пацієнтки важкий, пульс 104 уд/хв, артеріальний тиск 148/102 мм рт. ст., вага 72 кг, зріст 165 см, ІМТ 26,6 кг/м². Обвід талії 72 см, обвід стегон 97 см. Найвні виражені набряки нижніх кінцівок, шкіра бліда, суха. Також у пацієнтки спостерігались полідипсія та поліурія. Жінка перебувала у депресивному настрої, зневірена у можливості покращення свого стану, плакала. За життєвими показами пацієнтка була терміново госпіталізована до відділення інтенсивної терапії. Було здійснено забір крові (загаль-

ний клінічний та біохімічний аналіз, імунологічне обстеження) та сечі (загальний аналіз сечі та альбумінурія). При поступленні глюкоза 19,9 ммоль/л, HbA1c 9,80 %, що свідчить про декомпенсацію цукрового діабету. В загальному аналізі сечі глюкоза чотири плюси, білок 0,132 г/л, альбумінурія 116 мг/л. Рівень антитіл до GAD65 становив 22,73 Од/мл, при нормі до 17 Од/мл, що вважається позитивним результатом, С-пептид 2,864 нг/мл. На основі вищеперахованих клінічних та лабораторних даних хворій встановлено діагноз LADA-діабет та призначено інсулінотерапію. На час перебування у відділенні інтенсивної терапії — інсулін короткої дії Актрапід НМ з точним дозуванням відповідно до рівня глікемії за допомогою перфузійного пристрою. Після переведення у палату призначена базис-болюсна терапія інсуліном Епайдра перед їжею підшкірно в передню черевну стінку, відповідно до розрахунку ХО та Інсулін Лантус в дозі 16 Од 1 раз на добу підшкірно в передню черевну стінку о 21:00 щоденно з корекцією дози 1 раз в 3–4 дні під контролем лікаря.

З метою верифікації кардіологічного діагнозу проведені електрокардіографія (ЕКГ) та ехокардіографія (ЕхоКГ). На ЕКГ виявлено ознаки збільшення лівого передсердя, гіпертрофії і перевантаження лівого шлуночка. Під час ЕхоКГ констатовано виражену мітральну недостатність, що була вторинною (Carpentier 3В), а також виявили дифузне зниження скоротливості правого і лівого шлуночків, фракція викиду лівого шлуночка була значно знижена і становила 25 %, також виявили дилатацію обох шлуночків, помірну тристулкову недостатність, невелику легенево-гипертензію.

Отримані результати найбільш ймовірно вказували на міокардит, що потребувало підтвердження методом магнітно-резонансної томографії серця з внутрішньовенним контрастуванням. Було проведено візуалізаційне дослідження із внутрішньовенним контрастом гадовіст 10 мл, дієчою речовиною якого є гадобутрол, що являє собою нейтральний комплекс парамагнітного іона гадолінію (III) з макроциклічним лігандом — дигідрокси-гідроксиметилпропілтетраазаціклододекан-триоцтовою кислотою

(бутролом). Перевагою гадобутролу є те, що він не активує систему комплементу, тому ймовірність розвитку анафілактичних реакцій вкрай низька. Результати клінічних випробувань свідчать про відсутність негативного впливу гадобутролу на загальне самопочуття, а також функції печінки, нирок і серцево-судинної системи. При проведенні візуалізаційного дослідження підтвердили зміни міокарду лівого шлуночка неішемічного генезу, що обумовлено дифузним гострим міокардитом (Lake Louise 3 критерій), різко знижену систолічну функцію лівого шлуночка — фракція викиду 16,2 %, правого шлуночка — фракція викиду 17,5 %, розширені порожнини обох шлуночків, ексудативний перикардит, правобічний гідроторакс. При проведенні імуноферментного аналізу крові виявили наявні IgG до SARS-CoV2, що підтвердило перенесену коронавірусну інфекцію у даної пацієнтки.

Отже, діагноз LADA-діабет базується на скаргах хворої, даних анамнезу життя та захворювання, лабораторних показників, таких як виявлення антитіл до GAD65, високі показники глікемії, а кардіологічний діагноз міокардит ґрунтується на детальному з'ясуванні анамнезу життя та захворювання, клінічному огляді, лабораторних результатах і неінвазивних візуалізаційних дослідженнях — ЕхоКГ та МРТ серця з контрастом.

З огляду на важкий стан пацієнтки, обумовлений вперше виявленим LADA-діабетом та бівентрикулярною серцевою недостатністю, для зниження гострого запального процесу у міокарді, відновлення скоротливої здатності шлуночків, зменшення вираженої мітральної недостатності, контролю глікемії пацієнтці розпочато лікування у палаті інтенсивної терапії. Цілодобово проводився моніторинг артеріального тиску, електрокардіограми, частоти серцевих скорочень, сатурації, діурезу, кожні 3 години перевірялись показники кислотно-основного стану та рівень глікемії. Оскільки на цей час все ж таки не проведені масштабні дослідження з приводу лікування ковід-асоційованого міокардиту, то план лікування базувався на протоколах лікування гострого вірусного міокардиту,

але коригувався індивідуально. Було проведено медикаментозне лікування: пульс-терапія метилпреднізолоном 500 мг в/в на добу протягом трьох днів, добутамін в/в 3 мг/кг/хв протягом 3 днів із поступовою відміною, фуросемід 20 мг 4 рази на добу в/в, внутрішньовенне введення інсуліну Актрапід НМ з точним дозуванням відповідно до рівня глікемії за допомогою перфузійного пристрою. У перші дві доби у відділенні інтенсивної терапії показники глікемії були в межах 12,4–16,2 ммоль/л. На третю добу: 8,2–11,3 ммоль/л. Також було проведено два сеанси плазмаферезу. Механізм мембранного каскадного плазмаферезу (МСР) полягає у відокремлює плазми від крові за допомогою мембранного плазмосепаратора, розділення цієї плазми на дві фракції за допомогою вторинного фільтру: одна фракція багата альбуміном, а інша — імуноглобулінами. Пацієнту повертається відфільтрована кров у поєднанні з фракцією плазми, багатою на альбумін. Розчин Рінгера використовується для компенсації втрати об'єму плазми, відфільтрованої у вигляді імуноглобулінів. Також, хворій паралельно проводилась терапія серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка відповідно до останніх європейських протоколів: інгібітор натрійзалежного котранспортеру глюкози-2 (іНЗКТГ-2) — дапагліфлозин 10 мг 1 раз на добу, β-блокатор 2,5 мг 1 раз на добу вранці, сакубітріл-валсартан 25 мг 2 рази на добу, антагоніст альдостерону спіронолактон (верошпірон) 25 мг 2 рази на добу та таблетований петльовий діуретик торасемід 10 мг 1 раз на добу.

Дапагліфлозин є селективним, високопотужним, зворотним інгібітором натрійзалежного глюкозного котранспортера-2 (іНЗКТГ-2), який відповідає за 90 % реабсорбції глюкози [11]. Завдяки цьому механізму дапагліфлозин збільшує екскрецію глюкози із сечею та знижує рівень глюкози в крові. В Європейському Союзі його спочатку було дозволено як монотерапію або як додаткову комбіновану терапію з іншими цукрознижувальними засобами для лікування ЦД 2-го типу. Але згідно дослідження DEPICT у 2019 році, для пацієнтів із надмірною вагою та ЦД 1-го типу, недостатньо контрольова-

ний високими дозами інсуліну, дапагліфлозін став першим пероральним препаратом, що використовувався для лікування ЦД 1-го типу. Дане рішення ґрунтувалося на результатах двох клінічних досліджень III фази клінічної програми. В дослідженні DEPICT, було продемонстровано, що дапагліфлозін у поєднанні з інсуліном значно знижує глікований гемоглобін, вагу та загальну добову дозу інсуліну у хворих на ЦД 1-го типу. Однак, з 25 жовтня 2021 року це останнє терапевтичне показання було скасовано виробниками фармацевтичної промисловості за погодженням з Європейським агентством з медицини (EMA) та Управлінням з регулювання продукції для здоров'я (HPRA) через підвищений ризик діабетичного кетоацидозу, який спостерігається в цій субпопуляції. Головним побічним ефектом використання іНЗКТГ-2 у пацієнтів з ЦД 1-го типу є діабетичний кетоацидоз, який виникає у середньому у 1 на 100 пацієнтів. Діабетичний кетоацидоз — гостре, небезпечне для життя ускладнення ЦД, яке характеризується розвитком гіперглікемії, метаболічного ацидозу та важких електролітних порушень. У нирках інгібування НЗКТГ-2 визначає збільшення глюкозурії та зменшення ліполізу з подальшим підвищенням реабсорбції кетонів і рівня кетонів у крові. У підшлунковій залозі внаслідок глюкозурії та через пряму дію на α -клітини підшлункової залози іНЗКТГ-2 спричиняють підвищення рівня глюкагону, що індукує збільшення печінкового ліполізу та кетогенезу. Ранні ознаки та симптоми діабетичного кетоацидозу включають гіперглікемію, виражену спрагу, поліурію, біль у животі, нудоту, блювання, астенію та сонливість. Більш серйозними симптомами є зневоднення, утруднене дихання, сплутаність свідомості та кома.

Хоча призначення іНЗКТГ-2 при LADA-діабеті та ЦД типу 1-го в теперішній час є off-label, на першому місці в даному випадку стояло лікування прогностично несприятливої важкої хронічної серцевої недостатності [12]. Окрім зниження рівня глюкози в крові, іНЗКТГ-2, а саме дапагліфлозін, також посилюють натрійурез — знижують систолічний артеріальний тиск та зменшують масу тіла. Зменшується перед- та постнавантаження лівого шлуночка, покращується метаболізм

міокарда та сповільнюється процес фіброзування. іНЗКТГ-2 пригнічують натрієвий протонний канал (NHE) у кардіоміоцитах, що зрештою призводить до зменшення внутрішньоклітинного кальцію та клітинного пошкодження, що лежить в основі ремоделювання міокарда. Інші ефекти включають збільшення гематокриту та зниження маси тіла [13]. Користь застосування дапагліфлозину для серця та нирок не залежить виключно від ефекту зниження рівня глюкози в крові та не обмежується лише пацієнтами з ЦД, як було доведено в дослідженнях DAPA-HF та DAPA-CKD [14]. Дапагліфлозін поліпшує рівні глюкози натще та після прийому їжі в плазмі крові за допомогою зменшення реабсорбції глюкози в нирках, що призводить до виведення глюкози із сечею. Кількість глюкози, виведеної нирками за допомогою цього механізму, залежить від концентрації глюкози в крові та показника швидкості клубочкової фільтрації. Таким чином, у пацієнтів із нормальним рівнем глюкози в крові дапагліфлозін має низьку здатність викликати гіпоглікемію. Крім того, даний препарат не порушує нормальне продукування ендогенної глюкози у відповідь на гіпоглікемію.

Дослідження DAPA-HF продемонструвало переваги дапагліфлозину у лікуванні встановленої серцевої недостатності, показавши, що препарат не лише суттєво зменшує ризик прогресування серцевої недостатності або серцево-судинної смерті, але й покращує клінічний перебіг, зменшує вираженість симптомів серцевої недостатності у 4744 пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка [15]. Настанова Американського кардіологічного коледжу ведення хворих з серцевою недостатністю (ACC Clinical Pathway in HF) наразі рекомендує дапагліфлозін у дозі 10 мг на добу для зниження ризику госпіталізації у дорослих із ЦД 2-го типу та серцево-судинними захворюваннями (або з кількома факторами ризику), а також для зниження ризику госпіталізації у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. У жовтні 2020 року Асоціація серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ESC) випустила оновлені рекомендації щодо використання інгібіторів НЗКТГ-2

у пацієнтів із серцевою недостатністю на основі даних нових клінічних досліджень. Вплив дапагліфлозину на серцево-судинні події (DECLARE) — це міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження, що проведене для визначення впливу дапагліфлозину у порівнянні з плацебо на серцево-судинні результати, при додаванні до поточної базової терапії. Усі пацієнти мали ЦД 2-го типу та інші, щонайменше два, додаткові фактори ризику серцево-судинних захворювань (вік ≥ 55 років для чоловіків або ≥ 60 років для жінок і одне або кілька з таких станів, як дисліпідемія, артеріальна гіпертензія або тютюнопаління) або ж встановлені серцево-судинні захворювання. Первинними комбінованими кінцевими точками був час до першого виникнення одного з таких наслідків як серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда або ішемічний інсульт (великі несприятливі серцево-судинні події (MACE) і час до першої події, що включає в себе госпіталізацію через серцеву недостатність або серцево-судинну смерть). Вторинними кінцевими точками була ниркова комбінована кінцева точка та смерть через будь-яку причину. Дапагліфлозин у дозуванні 10 мг продемонстрував значимі переваги в порівнянні з плацебо у запобіганні госпіталізації через серцеву недостатність або серцево-судинної смерті. Ще одним величезним кроком уперед є результати дослідження DAPA-CKD, які підтверджують безпеку дапагліфлозину у пацієнтів із ШКФ більше 25 мл/хв/1,73 м² [15]. Отже, іНЗКТГ-2 є одними з найновіших та найефективніших препаратів для лікування серцевої недостатності у пацієнтів з або без ЦД.

Після проведеного лікування у відділенні кардіометаболічних захворювань стан пацієнтки стабілізувався. Жінка відмітила покращення самопочуття та настрою, зменшилась задишка та набряки на нижніх кінцівках. Зважаючи на декомпенсовану серцеву недостатність, очікувана тривалість життя пацієнтки не була значною, проте правильно підібрана терапія СН та цукрознижуюча терапія допомогли покращити якість життя. Через дев'ять місяців з моменту виписки зі

стаціонару наша пацієнтка виконує свою повсякденну роботу, яка раніше була неможливою через стан здоров'я, не відмічає задишку, її не турбують набряки та слабкість. Показники глікемії в межах 5,2–8,2 ммоль/л, глікований гемоглобін 7,28 %. Нажаль, за даними ехокардіографії, фракція викиду збільшилась незначно — до 32 %, проте правильно підібрана терапія та дотримання всіх рекомендацій лікарів дозволяє жити достатньо якісним життям.

Висновки

На наш погляд, даний клінічний випадок є цікавим з огляду на поєднання важких ускладнень коронавірусної інфекції, таких як гострий міокардит та вперше виявлений LADA-діабет. Наразі ми не маємо чіткого протоколу ведення таких хворих, тому наше лікування базувалося на результатах клінічних досліджень, новітніх даних наукової літератури та нашому практичному досвіді. Проведене комплексне лікування дозволило суттєво зменшити показники глікемії, позитивно вплинути на перебіг серцевої недостатності, значно покращити самопочуття та якість життя пацієнтки.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Література:

1. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):p.674-686.
2. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2019;10:p.320.
3. Dandona P, Dhindsa S, Chaudhuri A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): diagnosis, prevalence, and clinical approach. *Diabetes Voice.* 2018;63(1):p.21-23.
4. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RD, Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop Speakers. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med.* 2015 Jul;32(7):p. 843-52.
5. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):p.546-550.
6. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020; 17:p.1463–71. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.001 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387246>.
7. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020;142(1):p.68-78.

8. Amoah B.P., Yang H., Zhang P. et al. Immunopathogenesis of myocarditis: the interplay between cardiac fibroblast cells, dendritic cells, macrophages and CD4+ T Cells // *Scand. J.Immunol.*– 2015.– Vol. 82.– P. 1–9. doi: 10.1111/sji.12298.
9. Gutierrez F.R., Sesti-Costa R., Silva G.K. et al. Regulation of the immune response during infectious myocarditis // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2014.– Vol. 12 (2).– P. 187–200. doi: 10.1586/14779072. 2014.879824.
10. Amoah B.P., Yang H., Zhang P. et al. Immunopathogenesis of myocarditis: the interplay between cardiac fibroblast cells, dendritic cells, macrophages and CD4+ T Cells // *Scand. J.Immunol.*– 2015.– Vol. 82.– P. 1–9. doi: 10.1111/sji.12298.
11. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):p.761–772. doi: 10.1038/s41569-020-0406-8.
12. Ghosh RK, Ghosh GC, Gupta M, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and heart failure. *Am J Cardiol.* 2019;124(11):p.1790–1796. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.038.
13. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014;129(5):p.587–597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
14. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J.* 2020;41(24):p.2379–2392.
15. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020;141(2):p.90–99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.

LADA-diabetes complicated by COVID-associated myocarditis detected for the first time (clinical case)

Sayenko Ya. A., Marushko Ye. Yu., Kuzmenko S. O., Rebrova Ya. Ye., Epishina D. D., Mankovsky B. M.

Abstract

Since the announcement of the COVID-19 pandemic in March 2020, a large number of studies have been conducted indicating that coronavirus infection not only affects the lungs but also has a significant and prolonged negative impact on other organs and systems. For example, an association between coronavirus infection and myocarditis has been proven. Cardiac manifestations can vary and include myocarditis, life-threatening arrhythmias, acute coronary syndrome, systolic heart failure, and cardiogenic shock. The SARS-CoV-2 virus is also capable of directly damaging the pancreas, which can worsen the course of diabetes and even trigger the onset of autoimmune diabetes in individuals who were previously not diabetic. Diabetes, one of the most prevalent chronic diseases in the world, is strongly associated with a poor prognosis in the case of COVID-19.

Keywords: latent autoimmune diabetes in adults (LADA), diabetes mellitus, acute myocarditis, COVID-19-associated myocarditis, heart failure, SARS-CoV-2-induced pancreatic damage, inhibitors SGLT2