

# COVID-19 ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, МЕТАБОЛИЗМА, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И КОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ

DOI: 10.17691/stm2020.12.5.01

УДК 578.834.1+616.379-008.64:612.015.3

Поступила 10.08.2020 г.



**Д.В. Беликина**, аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней<sup>1</sup>;  
**Е.С. Малышева**, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней<sup>1</sup>;  
**А.В. Петров**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней<sup>1</sup>;  
**Т.А. Некрасова**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней<sup>1</sup>;  
**Е.С. Некаева**, зав. приемно-консультативным отделением<sup>2</sup>;  
**А.Е. Лаврова**, д.м.н., зав. педиатрическим отделением<sup>2</sup>;  
**Д.Г. Зарубина**, студент лечебного факультета<sup>1</sup>;  
**К.А. Атдуев**, студент лечебного факультета<sup>1</sup>;  
**Д.М. Магомедова**, студент лечебного факультета<sup>1</sup>;  
**Л.Г. Стронгин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

<sup>2</sup>Инфекционный стационар для оказания стационарной помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на базе Института педиатрии Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета, ул. Семашко, 22, кор. 1, Н. Новгород, 603950

**Цель исследования** — изучить особенности клинического течения COVID-19 при наличии сахарного диабета (СД), а также возможные причины их взаимного отягощения.

**Материалы и методы.** В исследование включены 64 пациента с COVID-19, в том числе 32 — с СД (основная группа) и 32 — без СД (контрольная группа). Группы формировались по принципу «случай–контроль». В ходе госпитализации отслеживали и сопоставляли динамику клинических, гликемических, коагуляционных показателей, маркеров системного воспаления, дисфункции почек и печени.

**Результаты.** Среди больных с СД вирусная пневмония протекала тяжелее, о чем говорят увеличение доли лиц с обширным (>50%) поражением легких (в 2,2 раза,  $p=0,05$ ), повышенная вероятность летального исхода по алгоритму CURB-65 (в 1,3 раза,  $p=0,043$ ), большая длительность нарушений сатурации кислорода ( $p=0,0004$ ). При сочетании COVID-19 и СД гипергликемия носит устойчивый характер, без выраженной вариабельности (MAGE —  $1,5\pm 0,6$  ммоль/л), в большей степени возрастают показатели С-реактивного белка ( $p=0,028$ ), креатинина ( $p=0,035$ ) и фибриногена ( $p=0,013$ ), дольше сохраняются проявления гиперкоагуляции, включая более медленную нормализацию антитромбина III ( $p=0,012$ ), фибриногена ( $p=0,037$ ) и D-димера ( $p=0,035$ ).

**Заключение.** Наличие сопутствующего СД при COVID-19 ассоциируется с большей тяжестью и распространенностью пневмонии, стойким снижением кислородной обеспеченности, высокой гипергликемией, акселерацией почечных дисфункций, системных воспалительных нарушений и гиперкоагуляции.

**Ключевые слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; сахарный диабет; гликемия; гиперкоагуляция; системное воспаление.

**Как цитировать:** Belikina D.V., Malysheva E.S., Petrov A.V., Nekrasova T.A., Nekaeva E.S., Lavrova A.E., Zarubina D.G., Atduev K.A., Magomedova D.M., Strongin L.G. COVID-19 in patients with diabetes: clinical course, metabolic status, inflammation, and coagulation disorder. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(5): 6–18, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>

Для контактов: Некрасова Татьяна Анатольевна, e-mail: [tatnekrasova@yandex.ru](mailto:tatnekrasova@yandex.ru)

English

## COVID-19 in Patients with Diabetes: Clinical Course, Metabolic Status, Inflammation, and Coagulation Disorder

D.V. Belikina, PhD Student, Department of Endocrinology and Internal Medicine<sup>1</sup>;  
 E.S. Malysheva, MD, PhD, Assistant, Department of Endocrinology and Internal Medicine<sup>1</sup>;  
 A.V. Petrov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology and Internal Medicine<sup>1</sup>;  
 T.A. Nekrasova, MD, DSc, Professor, Department of Endocrinology and Internal Medicine<sup>1</sup>;  
 E.S. Nekaeva, Head of the Emergency Department<sup>2</sup>;  
 A.E. Lavrova, MD, DSc, Head of the Department of Pediatrics<sup>2</sup>;  
 D.G. Zarubina, Student, Medical Faculty<sup>1</sup>;  
 K.A. Atduev, Student, Medical Faculty<sup>1</sup>;  
 D.M. Magomedova, Student, Medical Faculty<sup>1</sup>;  
 L.G. Strongin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

<sup>2</sup>Infection Hospital for Patients with Novel Coronavirus Infection (COVID-19) at the Institute of Pediatrics of the University Hospital, Privolzhsky Research Medical University, 22, Bldg 1, Semashko St., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

**The aim of the investigation** was to study the clinical course of COVID-19 in the presence of diabetes mellitus (DM) and elucidate possible mechanisms of their mutual aggravation.

**Materials and Methods.** The study included 64 patients with COVID-19; of them, 32 were with DM (main group) and 32 were DM-free (control group). The groups were formed according to the “case–control” principle. During hospitalization, the dynamics of clinical, glycemic, and coagulation parameters, markers of systemic inflammation, as well as kidney and liver functions were monitored and compared.

**Results.** Among patients with DM, the course of viral pneumonia was more severe, as evidenced by a 2.2-fold higher number of people with extensive (>50%) lung damage ( $p=0.05$ ), an increased risk of death according to the CURB-65 algorithm (1.3-fold,  $p=0.043$ ), and a longer duration of insufficient blood oxygen saturation ( $p=0.0004$ ). With the combination of COVID-19 and DM, hyperglycemia is persistent, without pronounced variability (MAGE —  $1.5\pm 0.6$  mmol/L), the levels of C-reactive protein ( $p=0.028$ ), creatinine ( $p=0.035$ ), and fibrinogen ( $p=0.013$ ) are higher, manifestations of hypercoagulability persist longer, including slower normalization of antithrombin III ( $p=0.012$ ), fibrinogen ( $p=0.037$ ), and D-dimer ( $p=0.035$ ).

**Conclusion.** The course of COVID-19 in patients with DM is associated with a high severity and extension of pneumonia, persistent decrease in oxygen supply, high hyperglycemia, accelerated renal dysfunction, systemic inflammation, and hypercoagulability.

**Key words:** COVID-19; SARS-CoV-2; diabetes mellitus; glycemia; hypercoagulation; systemic inflammation.

### Введение

Проведенные в период пандемии COVID-19 эпидемиологические исследования доказывают мощное негативное влияние коморбидной патологии на тяжесть течения и исходы вирусной инфекции SARS-CoV-2 [1–6].

К сопутствующим заболеваниям, которые распространены среди больных COVID-19 и ассоциируются с максимальным количеством осложнений (согласно опыту тех регионов мира, которые пандемия охватила первыми), относятся сердечно-сосудистые болезни, особенно артериальная гипертензия (АГ), и сахарный диабет (СД) [2–6].

Так, по наблюдениям китайских ученых, большинство летальных исходов отмечено среди больных с коморбидной патологией, включая АГ (53,8%), СД (42,3%), заболевания сердца (19,2%) и инсульты

(15,4%) [5]. В Италии самые тяжелые больные, нуждавшиеся в лечении в палате интенсивной терапии, часто имели гипертонию (49%), другие сердечно-сосудистые заболевания (21%) и диабет (17%) [7]; частота СД среди умерших инфицированных SARS-CoV-2 составила 35,5% [8]. В США среди больных с COVID-19 диабет выявлялся у 10,9%, а среди нуждающихся в лечении в палате интенсивной терапии — в 32% случаев [9].

Согласно недавнему метаанализу [10], при сочетании COVID-19 с СД возрастает риск комбинированного неблагоприятного исхода (относительный риск, RR — 2,38 [1,88; 3,03];  $p<0,001$ ), включая смертность (RR — 2,12 [1,44; 3,11];  $p<0,001$ ), тяжелое течение COVID-19 (RR — 2,45 [1,79; 3,35];  $p<0,001$ ), острый респираторный дистресс-синдром (RR — 4,64 [1,86; 11,58];  $p=0,001$ ) и прогрессирование заболевания (RR — 3,31 [1,08; 10,14];  $p=0,04$ ) [10]. Определенный вклад в

ухудшение прогноза вносит ожирение, которое нередко встречается при СД [11].

Полученные данные позволяют с уверенностью говорить о весомом вкладе СД в развитие тяжелых форм и летальных исходов при COVID-19. Если же учесть, что СД часто ассоциируется с другими факторами риска неблагоприятных исходов этого заболевания, включая АГ и прочие сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и пожилой возраст, становится очевидным, что такие больные требуют особых подходов при определении прогноза и выборе терапии.

Для успешного лечения пациентов с COVID-19 на фоне СД необходимо раскрыть механизмы, опосредующие более тяжелое течение сочетанной патологии, без чего невозможен и правильный выбор патогенетической терапии. Также важно выявить предикторы неблагоприятных исходов у больных с сочетанием COVID-19 и СД, чтобы своевременно выбрать оптимальную тактику ведения таких пациентов.

В литературе представлены различные мнения относительно механизмов, лежащих в основе более тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 на фоне СД. Важную роль могут играть характерные для СД системные воспалительные сдвиги и нарушения иммунитета, включая подавление хемотаксиса нейтрофилов и опосредованного Т-лимфоцитами иммунного ответа, нарушение продукции цитокинов с акселерацией воспалительного каскада и снижение элиминации микроорганизмов [12–16], в том числе SARS-CoV-2 [17]. Наличие ожирения у многих больных с СД способствует поддержанию системного воспаления: избыток жировой ткани, с одной стороны, дополнительно стимулирует его за счет усиленной продукции провоспалительных цитокинов, адипокинов и хемокинов и, с другой, ассоциируется с дефицитом витамина D, который в том числе является иммуномодулятором и тормозит избыточную продукцию медиаторов воспаления (оба механизма могут увеличить тяжесть COVID-19) [18].

Еще одной потенциальной точкой пересечения патогенетических путей при СД и COVID-19 служит связь с экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Как и ангиотензинпревращающий фермент, АПФ2 служит функциональной составляющей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и в определенной мере его антагонистом: если АПФ превращает ангиотензин I в ангиотензин II, то АПФ2, напротив, осуществляет дальнейший метаболизм ангиотензина II, превращая его в ангиотензин 1–7. При этом вазоконстрикторный и провоспалительный эффекты ангиотензина II уравновешиваются сосудорасширяющими и противовоспалительными свойствами ангиотензина 1–7 [19, 20]. Роль АПФ2 при COVID-19 двояка: с одной стороны, это место связывания SARS-CoV-2 с клеткой, а с другой — их низкая экспрессия усугубляет вызванные инфекцией тяжелые повреждения легких [20]. Конкретные механизмы, ведущие к усугубле-

нию нарушений РААС при сочетании COVID-19 и СД, могут быть связаны: 1) со снижением соотношения АПФ2/АПФ в легких на поздних стадиях СД [21], что в условиях COVID-19 не исключает однонаправленного негативного действия на баланс ангиотензинов; 2) с влиянием экспрессии АПФ2 на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы на их функцию, что предполагает возможность гипергликемии и индукции диабета на фоне COVID-19 [22, 23]; 3) с усугублением эндотелиальной дисфункции при прямом воздействии вируса на АПФ2 на поверхности эндотелиальных клеток [24]; 4) с частой ассоциацией СД с АГ и, как следствие, с приемом ингибиторов РААС [25, 26].

В качестве других возможных факторов отягощения COVID-19 при наличии СД рассматриваются нарушения функции печени [27, 28], коагуляции [29] и эндотелиальная дисфункция [24].

Дальнейшее изучение путей взаимного отягощения COVID-19 и СД может иметь большое научно-практическое значение для прогнозирования осложнений и назначения своевременной и адекватной патогенетической терапии этой многочисленной когорте пациентов. Однако достижение данной цели невозможно без углубленного изучения особенностей течения SARS-CoV-2 на фоне СД, включая их локальную специфику и выявление общих для всех регионов закономерностей.

С учетом вышесказанного и была определена **цель данного исследования** — изучить особенности клинического течения COVID-19 у больных сахарным диабетом на примере Нижегородского региона и исследовать возможные причины их взаимного отягощения.

## Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное исследование, в ходе которого наблюдались 64 пациента с COVID-19, госпитализированные в Университетскую клинику Приволжского исследовательского медицинского университета в период с 19 мая по 21 июня 2020 г., из которых 32 человека имели сопутствующий СД (основная группа наблюдения). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие. Первый этап исследования носил поперечный характер, когда сравнивались актуальные на момент поступления клинические характеристики пациентов с наличием СД и без него. Второй этап имел проспективный характер и предусматривал наблюдение за больными на протяжении госпитализации, сравнительную оценку динамики клинических показателей и исходов в обеих группах инфицированных SARS-CoV-2. Неблагоприятным исходом считали достижение конечной (комбинированной) конечной точки (лечение в ОРИТ и/или летальный исход).

Основные критерии включения в исследование для всех пациентов: 1) положительный лабораторный тест на SARS-CoV-2 (по мазку из носоглотки и ротоглотки); 2) признаки вирусной пневмонии по результатам КТ.

Критерии включения в основную группу: 1) СД 2-го типа (СД<sub>2</sub>), который диагностировался с учетом анамнеза, а также показателей гликемии и гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), превышавших целевые значения у большинства пациентов; или 2) впервые выявленный СД (диагностировался на основании характерного гликемического профиля в сочетании с повышением уровня HbA<sub>1c</sub> на момент госпитализации).

Контрольная группа (COVID-19 без диабета) формировалась по принципу «случай–контроль»: после включения больного СД в основную группу в контроль в свою очередь включали госпитализированного пациента без СД того же пола и относящегося к той же возрастной группе.

В результате контрольная и основная группы были сопоставимы по полу (по 10 мужчин — 31,2%), возрасту (56,1±13,8 и 60,4±12,0 года) и индексу массы тела (31,8±5,5 и 33,7±6,9 соответственно;  $p>0,05$  по всем показателям).

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего выявлялась АГ, причем ее распространенность была значимо меньше в контроле по сравнению с основной группой — 10 (31,2%) и 20 (62,5%) больных соответственно,  $p=0,012$ . Кроме того, прослеживалась тенденция к большей частоте выявления ИБС среди пациентов с СД — 3 (9,4%) и 8 (25,0%),  $p=0,09$ . Группы не различались по распространенности других сопутствующих заболеваний, включая хронические болезни печени — 4 (12,5%) и 3 (9,4%), легких — 2 (6,2%) и 1 (3,1%) и почек — 1 (3,1%) и 2 (6,2%);  $p>0,05$  по всем показателям.

В основной группе наблюдения больных с впервые выявленным СД было 19 человек (59,4%), а пациентов с ранее диагностированным СД<sub>2</sub> — 13 человек (40,6%). У лиц с анамнезом СД длительность заболевания составила 3,7±5,9 года, у большинства до госпитализации установлен диагноз диабетической полинейропатии (12 из 13 человек); в подгруппе больных с впервые выявленным СД лиц с проявлениями микроангиопатий не было. Гликированный гемоглобин у пациентов основной группы в среднем составил 8,3±1,6% (9,1±1,9% — у больных с ранее диагностированным и 7,9±1,3% — у пациентов с впервые выявленным СД;  $p=0,062$ ).

Сахароснижающая терапия на фоне COVID-19 назначалась в соответствии с рекомендациями Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России [30], при этом 14 человек (48,8%) получали инсулинотерапию, из пероральных препаратов чаще применялись сульфаниламиды (11 больных, 34,4%). Лечение инфекции SARS-CoV-2 подробно рассмотрено в разделе «Результаты и обсуждение».

Степень тяжести пневмонии и вероятность ле-

тального исхода у всех больных оценивали по адаптированной шкале CURB-65, характер и объем (процент) повреждения легочной ткани — по данным КТ, сатурацию кислорода (SpO<sub>2</sub>) — пульсоксиметрическим методом. В динамике стандартными методиками исследовали гематологические и биохимические данные, С-реактивный белок (СРБ). Аспартат- и аланинаминотрансферазу (АСТ и АЛТ) определяли по Райтману–Френкелю, показатели гемостаза (D-димер, международное нормализованное отношение (МНО), активность антитромбина III (АТIII), протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ)) — методом коагулометрии с применением анализатора ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США).

Профиль гликемии у больных СД изучали посредством многократных измерений уровня глюкозы на стационарном анализаторе (9 измерений в сутки), гликированный гемоглобин HbA<sub>1c</sub> — на приборе Nycocard Reader II (Axis-Shield PoC AS, Норвегия). Кроме того, 7 пациентам из основной группы проводили профессиональное непрерывное мониторирование глюкозы крови (НМГ) в слепом режиме с помощью системы постоянного мониторинга iPRO-2, разработанной компанией Medtronic (США), на протяжении первых четырех суток госпитального периода; средний возраст больных этой подгруппы составил 52,2±9,4 года, продолжительность СД — 4,5±2,7 года. По данным НМГ оценивали средние показатели гликемии, продолжительность (процент времени) сохранения гликемии в диапазонах более 7,8 и менее 3,9 ммоль/л, а также вариабельность гликемии по показателю средней амплитуды колебаний (mean amplitude of glycaemic excursions, MAGE).

При **статистической обработке** результатов применяли пакеты программ Statistica 8.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали критерий Манна–Уитни, качественных данных — критерии  $\chi^2$  и Фишера, для множественных внутригрупповых сравнений в динамике — метод Фридмана ( $p_{\text{дин}}$ ), для сравнения двух количественных показателей в динамике — метод Вилкоксона, для оценки корреляционных связей — критерий Спирмена. Для определения предикторов неблагоприятных исходов применяли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ в модели логистической регрессии. При описании выборок использовали среднее значение ± среднеквадратическое отклонение ( $M\pm\sigma$ ). Различия считали достоверными при  $p\leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Основные показатели, характеризующие тяжесть течения COVID-19 и его исходы в обеих группах наблюдения, представлены в табл. 1.

Среди больных с сопутствующим СД вирусная пневмония протекала тяжелее, о чем говорит бо́льшая

Т а б л и ц а 1

## Особенности течения и лечения COVID-19 при наличии и отсутствии сахарного диабета

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Основная группа (n=32)	p
<b>Тяжесть пневмонии (CURB-65)</b> <i>риск летального исхода, % (M±σ)</i>	4,5±1,6	6,0±3,6	0,043
<b>КТ при поступлении, абс. число/%</b> <i>процент повреждения легких:</i>			
до 50	26/81,2	19/59,4	0,050
более 50	6/18,8	13/40,6	—
<b>КТ (1-я неделя), абс. число/%</b> <i>положительная динамика</i>	23/71,9	15/46,9	0,037
<b>Терапия COVID-19, абс. число/%</b>			
глюкокортикоиды	10/31,2	15/46,9	0,15
антикоагулянты:	32/100	32/100	—
эноксапарин в минимальной дозе	12/37,6	6/18,8	0,082
противовирусная терапия:	32/100	32/100	—
гидроксихлорохин	24/75,0	14/43,7	0,011
лопинавир/ритонавир	3/9,4	9/28,1	0,053
умифеновир	6/18,8	9/28,1	0,28
антибактериальная терапия:	32/100	32/100	—
азитромицин	23/71,9	20/62,5	0,30
цефтриаксон	6/18,8	10/31,2	0,49
левофлоксацин	13/40,6	16/50,0	0,31
амоксиклав	11/34,4	16/50,0	0,30
другие	5/15,6	3/9,4	0,35
иммуносупрессанты и другие иммуноактивные средства:	17/53,1	25/78,1	0,032
барицитиниб	2/6,2	6/18,8	0,26
человеческие антитела (Ig)	4/12,5	10/31,2	0,24
интерферон α-2b	11/34,4	9/28,1	0,39
<b>Частота дыхания при поступлении, M±σ</b>	19,0±1,5	21,0±4,1	0,005
<b>Сатурация O<sub>2</sub>, % (M±σ):</b>			
при поступлении, день 1	94,4±2,8	93,1±4,4	—
день 2	90,3±17,0	92,4±4,6	0,29
день 3	94,8±2,5	94,4±2,4	0,34
день 4	95,3±2,2	92,8±4,2	0,69
день 5	94,8±3,3	93,6±3,6	0,033
день 6	95,7±2,4	93,8±2,9	0,066
день 7	95,8±2,3	93,8±2,9	0,024
p <sub>дин</sub> *	0,042	0,18	0,004
<b>Количество дней до нормализации SpO<sub>2</sub>, M±σ</b>	4,1±3,8	9,8±6,8	0,0004
<b>Неблагоприятный исход, абс. число/%:</b>			
госпитализация в ОРИТ	3/9,4	6/18,8	0,24
летальный исход	1/3,1	1/3,1	—
<b>Длительность лечения, койко-дни, M±σ</b>	14,3±3,1	17,1±4,8	0,013

\*p<sub>дин</sub> — статистическая значимость различий значений в динамике по Фридману.

доля пациентов с обширным (>50%) вовлечением в патологический процесс легочной ткани по результатам КТ (в 2,2 раза, p=0,050), меньшее количество госпитализированных с быстрой (в течение первой недели лечения) положительной динамикой по КТ (в 1,5 раза, p=0,037) и повышенная вероятность летального

исхода, рассчитанная по шкале CURB-65 (в 1,3 раза, p=0,043).

Тяжелое течение пневмонии при СД ассоциировалось с более выраженными симптомами дыхательной недостаточности, включая увеличение числа дыхательных движений при поступлении (частота дыхания,

$p=0,005$ ), стойкое снижение сатурации кислорода: в 1–3-й дни пребывания в стационаре  $SpO_2$  был одинаково снижен в обеих группах, на 4–7-й день он остался низким только при сочетанной патологии, где его нормализация потребовала в 2,4 раза больше времени ( $p=0,0004$ ).

Увеличение тяжести вирусной пневмонии в основной группе требовало проведения более мощной терапии. Как видно из табл. 1, больным с COVID-19 на фоне СД реже назначали гидроксихлорохин ( $p=0,011$ ), предпочитая ему использование современных иммуносупрессантов и иммуноактивных препаратов ( $p=0,032$ ) с тенденцией к частому назначению комбинированных противовирусных средств (лопинавир + ритонавир,  $p=0,053$ ) и к применению больших доз антикоагулянтов ( $p=0,082$ ).

Как результат, длительность лечения (общий койко-

день) в основной группе оказалась значимо больше ( $p=0,013$ ) при недостоверно большей доле пациентов, достигших композитной конечной точки (госпитализация в ОРИТ и/или летальный исход,  $p=0,24$ ).

Таким образом, сочетание COVID-19 и СД у больных характеризовалось большей тяжестью и распространенностью вирусной пневмонии, стойким снижением процессов обеспечения организма кислородом (по динамике  $SpO_2$  и клинически), большей потребностью в активной терапии, особенно в современных иммуносупрессивных, иммуноактивных и комбинированных противовирусных средствах, а также в больших дозах антикоагулянтов, что сопровождается значимым удлинением госпитального периода.

Другим направлением исследования стало изучение особенностей метаболического статуса и лабораторных характеристик больных COVID-19 без и с СД,

Таблица 2

**Показатели метаболического, биохимического и коагуляционного статуса больных COVID-19 при наличии и отсутствии сахарного диабета ( $M \pm \sigma$ )**

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Основная группа (n=32)	p
Гликемия при поступлении, ммоль/л	4,8±0,8	8,1±2,9	0,0000
Креатинин, мкмоль/л:			
при поступлении	85,9±25,4	98,4±32,7	0,23
3–5-й день	98,6±25,6	113,6±33,4	0,035
при выписке	96,2±19,1	95,2±27,9	0,56
$R_{\text{дин}}^*$	0,43	0,020	—
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин:			
при поступлении	74,7±17,97	65,5±21,8	0,10
3–5-й день	64,2±17,6	55,9±19,8	0,09
при выписке	64,7±16,0	67,3±23,0	0,61
$R_{\text{дин}}^*$	0,31	0,067	—
D-димер, нг/мл:			
при поступлении	824,2±1291,8	986,4±1690,7	0,89
2-й день	618,0±1020,4	421,6±632,5	0,81
3–5-й день	663,8±1215,3	615,4±987,5	0,92
при выписке	59,1±111,2	31,2±106,9	0,22
$R_{\text{дин}}^*$	0,004	0,0003	—
День нормализации D-димера (при исходном отклонении от нормы)	5,6±4,5	9,0±6,3	0,035
Фибриноген, г/л:			
при поступлении	5,5±1,6	6,0±1,8	0,22
3–5-й день	4,4±0,9	5,2±1,2	0,013
при выписке	3,9±0,9	4,0±1,5	0,73
$R_{\text{дин}}^*$	0,00001	0,00001	—
День нормализации фибриногена (при исходном отклонении от нормы)	8,3±5,5	11,8±5,5	0,037
АЧТВ, с:			
при поступлении	30,1±6,1	34,9±26,8	0,91
3–5-й день	33,7±7,1	40,6±24,8	0,77
при выписке	37,0±17,4	36,9±16,1	0,55
$R_{\text{дин}}^*$	0,004	0,23	—

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Основная группа (n=32)	p
ПТВ, с:			
при поступлении	12,8±1,3	13,4±3,7	0,38
3–5-й день	12,4±1,6	13,6±4,1	0,064
при выписке	16,4±19,3	12,8±2,9	0,81
$p_{\text{дин}}^*$	0,28	0,019	—
МНО:			
при поступлении	1,1 ±0,1	1,1±0,3	0,51
3–5-й день	1,1±0,1	1,1±0,4	0,52
при выписке	1,1±0,3	1,1±0,3	0,92
$p_{\text{дин}}^*$	0,29	0,16	—
День нормализации МНО (при исходном отклонении от нормы)	3,7±4,1	6,1±6,5	0,14
АТ III, %:			
при поступлении	107,0±13,7	107,4±19,5	0,64
3–5-й день	96,2±13,2	95,4±13,3	0,96
при выписке	96,1±11,7	98,0±13,2	0,64
$p_{\text{дин}}^*$	0,001	0,058	—
День нормализации АТ III (при исходном отклонении от нормы)	1,6±1,9	4,4±5,6	0,012
АЛТ, ед./л:			
при поступлении	36,7±23,7	40,2±25,4	0,56
3–5-й день	59,9±55,8	89,6±96,1	0,22
при выписке	58,1±45,6	63,9±78,8	0,91
$p_{\text{дин}}^*$	0,002	0,017	—
АСТ, ед./л:			
при поступлении	34,8±16,6	49,9±44,5	0,16
3–5-й день	54,8±46,8	68,5±62,2	0,26
при выписке	37,6±25,4	43,6±29,0	0,62
$p_{\text{дин}}^*$	0,057	0,015	—
СРБ, мг/л:			
при поступлении	41,6±37,3	91,3±90,0	0,028
3–5-й день	51,1±61,2	97,1±87,3	0,015
7–10-й день	53,5±57,3	60,1±65,5	0,86
при выписке	7,3±9,9	10,3±16,7	0,50
$p_{\text{дин}}^*$	0,001	0,00001	—
Гемоглобин, г/л:			
при поступлении	138,1±12,97	137,5±13,8	0,86
при выписке	125,7±16,8	125,5±16,3	0,90
$p_{\text{дин}}^{**}$	0,0001	0,0003	—
Гематокрит, %:			
при поступлении	40,7±3,7	40,9±3,8	0,61
при выписке	37,7±4,0	37,9±4,5	0,70
$p_{\text{дин}}^{**}$	0,0001	0,003	—
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ :			
при поступлении	6,3±2,7	6,7±3,1	0,71
при выписке	5,1±1,9	6,2±1,6	0,012
$p_{\text{дин}}^{**}$	0,021	0,63	—
СОЭ, мм/ч:			
при поступлении	29,3±21,5	34,4±21,3	0,22
при выписке	16,9±10,6	26,0±20,0	0,048
$p_{\text{дин}}^{**}$	0,007	0,16	—

\*  $p_{\text{дин}}$  — статистическая значимость различий значений в динамике по Фридману; \*\* — по Вилкоксоу.

а также их возможные взаимосвязи с тяжестью течения заболевания и неблагоприятными исходами (табл. 2).

Уровень гликемии в основной группе ожидаемо превышал аналогичные показатели контроля ( $p < 0,00001$ ), причем гипергликемия при сопутствующем СД носила устойчивый характер, особенно в начале стационарного этапа лечения, несмотря на интенсификацию сахароснижающей терапии (что, в частности, подтверждается стабильно повышенными средними показателями гликемии при 9-кратных измерениях в первой и второй дни госпитализации) (рис. 1).

Результаты НМГ, которое проводилось в течение первых четырех дней стационарного лечения у отобранных 7 больных с COVID-19 и сопутствующим СД, подтвердили сохранение гипергликемии на протяжении более чем половины периода наблюдения (53% времени с гликемией  $>7,8$  ммоль/л; средний уровень глюкозы —  $8,3 \pm 1,5$  ммоль/л), без выраженной вариабельности гликемии (MAGE —  $1,5 \pm 0,6$  ммоль/л) и частых гипогликемий (глюкоза  $<3,9$  ммоль/л — 1,4% вре-

мени НМГ). Графическое отображение данных НМГ одного из пациентов с сочетанной патологией представлено на рис. 2.

Развитию и усугублению гликемии при SARS-CoV-2 способствует специфическое влияние инфекции на углеводный обмен в виде:

1) использования вирусом в качестве функционального рецептора АПФ2, который в том числе экспрессируется в печени и поджелудочной железе, превращая их в потенциальную мишень и этим увеличивая гипергликемию [31, 32];

2) активации фактора транскрипции генов провоспалительных цитокинов — интерферон-регулирующего фактора-5 при цитокиновом шторме и его связывания с уридиндифосфат-N-ацетилглюкозаминном, образующимся при метаболизме глюкозы, что по механизму обратной связи стимулирует ее продукцию [33];

3) увеличения образования глюкозы за счет повреждения вирусом дезоксигемоглобина — гликированного гемоглобина [6, 34].

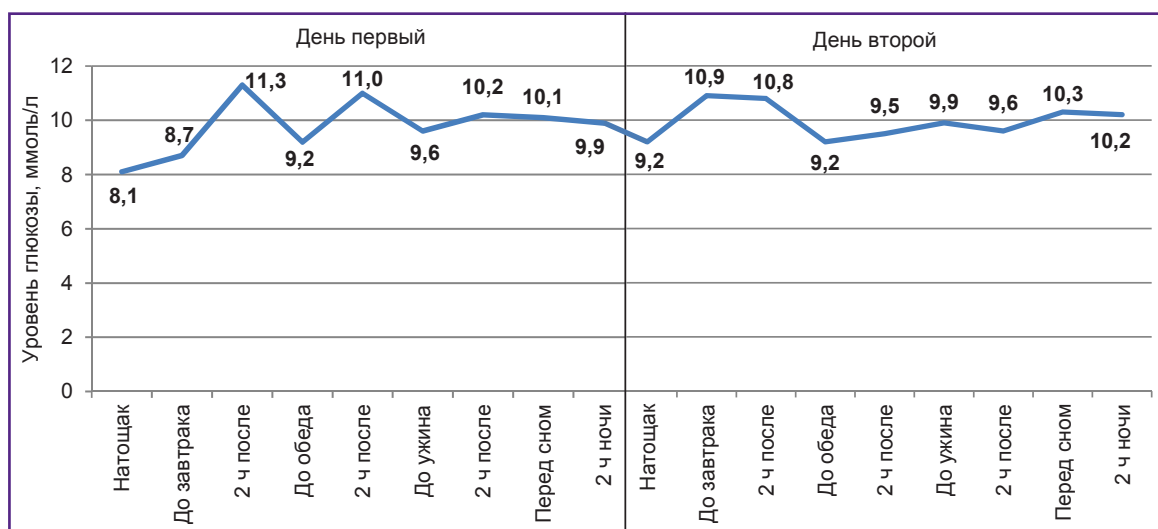


Рис. 1. Средние показатели гликемии при сочетании COVID-19 и сахарного диабета в первый и второй дни госпитализации

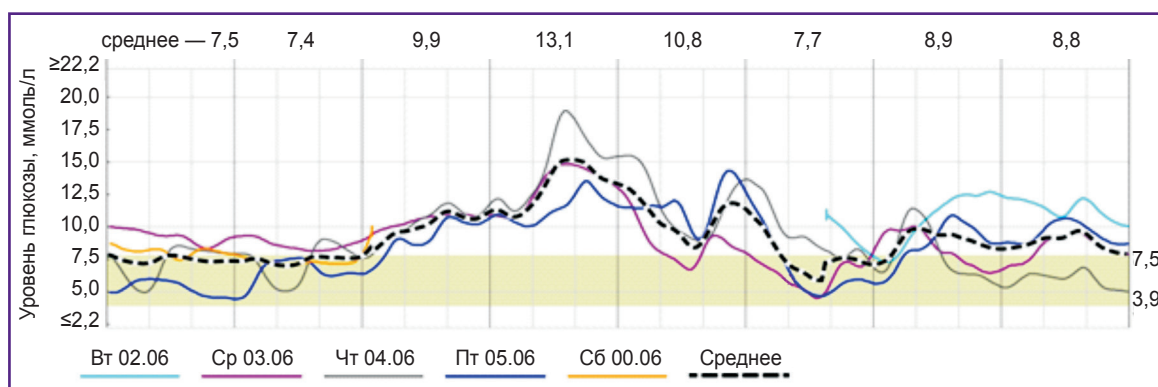


Рис. 2. Результаты непрерывного мониторинга глюкозы у пациента М. (основная группа наблюдения)



В свою очередь гипергликемия служит патогенетическим фактором, ухудшающим прогноз при инфекции, в том числе респираторной [30, 35]. Как говорит предшествующий опыт [36, 37], она может сочетаться с повышением содержания глюкозы в секрете альвеол, нарастанием вирусной репликации, нарушениями иммунного ответа на вирус, усугублением нарушений структуры и функции легких. Как и при других вирусных инфекциях, гипергликемия при COVID-19 является фактором риска летального исхода; при этом повышение HbA1c у больных без неконтролируемой гипергликемии связано со значительно меньшим риском для пациента [38].

По нашим данным, уровень гликемии при поступлении в основную группу больных обратно коррелировал с параметрами сатурации O<sub>2</sub> (R=-0,42; p=0,018), что косвенно подтверждает негативное влияние высокой гипергликемии на обеспечение организма кислородом и дыхательную недостаточность в условиях SARS-CoV-2. Кроме того, для всей когорты больных он оказался независимым предиктором тяжелого течения пневмонии (определялось по нахождению индекса CURB-65 в верхнем квартиле групповых значений): отношение шансов (ОШ) — 1,02 [1,00; 1,03]; p=0,016, по данным однофакторного регрессионного анализа.

С другой стороны, HbA1c статистически значимо коррелировал только с длительностью СД (R=0,47; p=0,015), наличием его поздних осложнений (R=0,41; p=0,017) и с содержанием лактата в крови (R=0,42; p=0,018); отмечалась и ожидаемая слабая корреляционная взаимосвязь с уровнем гликемии при поступлении (R=0,30; p=0,034). Таким образом, уровень HbA1c был закономерно выше при длительном и тяжелом предшествующем СД, ассоциировался с определенными метаболическими нарушениями, но в отличие от гипергликемии не имел прогностической ценности для прогнозирования тяжелого течения заболевания. Это в целом соответствует имеющимся в литературе данным [38] и не исключает того факта, что неудовлетворительный предшествующий контроль диабета может оказывать неявное негативное влияние на течение сочетанной патологии, опосредованное худшими показателями гликемии на начальном этапе и дополнительным усугублением некоторых метаболических нарушений.

Еще одним фактором, существенно влияющим на течение инфекции SARS-CoV-2, явилось функциональное состояние почек. При этом его характерной особенностью в обеих группах наблюдения оказалось некоторое снижение ренальной функции на 3–5-й день лечения с последующим восстановлением к моменту выписки. Как видно из табл. 2, эти изменения заметнее на фоне СД, что подтверждалось значимо большими значениями креатинина по сравнению с контролем через 3–5 дней терапии (p=0,035), а также достоверным характером его колебаний в динамике (p<sub>дин</sub>=0,020).

Уровень креатинина на 3–5-й день служил одним из лабораторных предикторов достижения конечной точки (госпитализация в ОПИТ и/или летальный исход) для объединенной когорты больных с COVID-19 при однофакторном анализе: ОШ — 1,02 [1,00; 1,06]; p=0,011. Среди пациентов с СД этот показатель не был статистически значимым предиктором неблагоприятного исхода (ОШ — 1,02 [0,99; 1,055]; p=0,083), но ассоциировался с более тяжелой группой пневмонии по шкале CURB-65 (R=0,43; p=0,018).

Учитывая возможность повреждения печени на фоне инфекции SARS-CoV-2 и недостаточности проводимой терапии, в динамике отслеживали уровень печеночной трансаминазы, который, как и креатинин, демонстрировал увеличение к 3–5-му дню госпитализации с последующим снижением (для АЛТ p<sub>дин</sub>=0,017 (см. табл. 2), при этом различия между основной и контрольной группами не были статистически значимыми.

Судя по литературным данным, дисфункция печени характерна как для СД, так и для COVID-19, что при сочетанной патологии, по образному выражению M. Marhl и соавт. [39], формирует патологическую «печеночную ось», которая является одним из общих патогенетических механизмов, ведущих к взаимному отягощению заболеваний. При этом чувствительным маркером повреждения печени при той и другой патологии является АЛТ: даже небольшое ее повышение при COVID-19 считают предиктором тяжелого течения этой инфекции [27, 28, 40], при том что и при СД возможно легкое, но стойкое ее увеличение [39, 41], часто связанное с неалкогольным жировым гепатозом.

Полученные нами данные хорошо согласуются с литературными и в целом подтверждают значимость уровня АЛТ для прогнозирования неблагоприятных исходов (в объединенной группе при однофакторном анализе (ОШ — 1,03 [1,01; 1,06]; p=0,009). Однако при сочетании COVID-19 и СД уровень АЛТ не был значимым предиктором конечной точки (возможно, из-за малой длительности диабета и в силу этого — отсутствия жирового гепатоза у большинства больных). Тем не менее корреляционный анализ подтвердил нарастание тяжести пневмонии по шкале CURB-65 по мере увеличения содержания АЛТ (R=0,55; p=0,001). В основной группе обнаружены также прямые корреляционные связи АЛТ с уровнями гликемии в первые сутки лечения (в том числе для глюкозы натощак, R=0,44; p=0,022), что не исключает дополнительного ухудшения углеводного обмена в случае печеночной дисфункции и может частично опосредовать утяжеление пневмонии.

Одним из признанных общих звеньев патогенеза COVID-19 и СД является системное воспаление, маркеры которого играют роль предикторов тяжелого течения обоих заболеваний [42, 43]. По нашим данным, в обеих группах наблюдения средний уровень СРБ был значительно повышен на протяжении

всей госпитализации, включая момент выписки из стационара, что подтверждает типичность и значимость воспалительных изменений в патогенезе COVID-19 (см. табл. 2). Кроме того, при однофакторном анализе в объединенной когорте больных СРБ был идентифицирован как статистически значимый предиктор конечной точки (ОШ — 1,02 [1,00; 1,04];  $p=0,003$ ). При этом сочетанная патология характеризовалась большей активностью и относительно стойким характером воспаления. Так, уровень СРБ в основной группе наблюдения был статистически значимо выше, чем в контроле, и при поступлении ( $p=0,028$ ), и через 3–5 дней от момента госпитализации ( $p=0,015$ ). СОЭ исходно была в равной степени повышена в обеих группах наблюдения ( $p=0,22$ ), однако в динамике медленнее снижалась при наличии СД, в силу чего при выписке статистически значимо превышала контрольные показатели ( $p=0,048$ ) и верхнюю границу нормы.

Еще одним центральным патогенетическим фактором развития осложнений при COVID-19 считают коагулопатию, протекающие с явлениями гиперкоагуляции и высоким риском венозных, артериальных и микроваскулярных тромбозов [29]. По-видимому, вероятность тромбообразования при инфекции SARS-CoV-2 превышает аналогичные риски при других острых инфекционных заболеваниях, что связывают с уникальным патофизиологическим воздействием этого вируса на процессы свертывания крови, опосредованным особо высокой активностью воспаления и провоспалительных цитокинов, дисбалансом медиаторов РААС и специфическим прямым влиянием на эндотелий [24, 29, 44–46].

По нашим данным, гиперкоагуляция и высокая тромбогенная активность характерны для всей когорты инфицированных SARS-CoV-2 (см. табл. 2). В обеих группах наблюдения средние уровни D-димера и фибриногена значительно превышали норму, как минимум в начале госпитального периода, а достигнутое в динамике удлинение АЧТВ было меньше ожидаемого (с учетом применения терапии антикоагулянтами в 100% случаев, см. «Материалы и методы»).

При сравнительной оценке показателей свертывания крови обращали на себя внимание существенные различия между основной и контрольной группами, однозначно указывающие на большую выраженность и устойчивость коагулопатий у больных с сопутствующим диабетом. Так, при СД статистически значимо дольше не происходило нормализации АТ III ( $p=0,012$ ), фибриногена ( $p=0,037$ ) и D-димера ( $p=0,035$ ), отмечалась большая степень гиперфибриногенемии (особенно на 3–5-й день,  $p=0,013$ ), снижалось ПТВ в динамике ( $p=0,019$ ) и не выявлялось удлинения АЧТВ ( $p=0,23$ ). Кроме того, по данным однофакторного регрессионного анализа, уровень фибриногена при поступлении достоверно предсказывал неблагоприятные исходы в объединенной когорте больных (ОШ — 2,08 [1,27; 3,40];  $p=0,0007$ ).

С целью выявления наиболее весомых независимых предикторов достижения конечной точки (госпитализация в ОРИТ и/или летальный исход) нами был проведен пошаговый многофакторный регрессионный анализ с учетом всех выявленных при однофакторном анализе достоверных и близких к порогу статистической значимости предикторов неблагоприятных исходов из числа клинико-лабораторных показателей. Установлено, что прогностическую ценность для объединенной когорты больных (с диабетом и без СД) имели фибриноген и СРБ (ОШ — 2,3 [1,11; 4,76] и 1,02 [1,004; 1,045] соответственно;  $p=0,00025$ ), а для подгруппы с СД — фибриноген (ОШ — 2,6 [1,09; 6,22];  $p=0,003$ ).

Полученные данные подтверждают роль коагулопатий в патогенезе и клинической картине инфекции SARS-CoV-2, их особую выраженность и длительность при сопутствующем СД, а также весомый вклад в развитие неблагоприятных исходов. С учетом результатов одно- и многофакторного анализа нельзя исключить, что и влияние на прогноз некоторых характерных для COVID-19 метаболических нарушений, в том числе связанных с дисфункциями печени и почек, может реализовываться через усугубление коагулопатий.

## Заключение

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Наличие сопутствующего сахарного диабета при COVID-19 ассоциируется с большей тяжестью и распространенностью пневмонии, стойким снижением кислородной обеспеченности, высокой потребностью в современных иммуносупрессивных, иммуноактивных и комбинированных противовирусных средствах, а также в больших дозах антикоагулянтов, что суммарно ведет к значимому удлинению госпитального периода.

2. Высокая гипергликемия у больных с инфекцией SARS-CoV-2 и сахарным диабетом ассоциируется со снижением сатурации  $O_2$ , большей выраженностью дыхательной недостаточности и тяжелым течением пневмонии. Повышенный уровень HbA1c в меньшей степени взаимосвязан с тяжестью течения пневмонии, при том что неудовлетворительный предшествующий контроль диабета может оказывать неявное негативное влияние на течение сочетанной патологии, опосредованное худшими показателями гликемии и усугублением исходных метаболических нарушений.

3. Для пациентов с COVID-19 характерно нарушение почечных и печеночных функций, которое может усугубляться в первые дни после госпитализации и начала активной терапии; при этом уровни креатинина и АСТ взаимосвязаны с риском неблагоприятных исходов заболевания (госпитализация в ОРИТ и/или летальный исход). При сахарном диабете возможна акселерация этих нарушений, особенно в виде большего первоначального увеличения уровня креатинина.

4. При COVID-19 возникают выраженные и стойкие системные воспалительные нарушения, которые уменьшаются, но не исчезают к концу госпитального периода. Наличие сахарного диабета у инфицированных SARS-CoV-2 способствует дополнительному нарастанию степени и продолжительности проявлений системного воспаления. Увеличение уровня СРБ является предиктором тяжелого течения COVID-19.

5. Для больных COVID-19 характерно развитие гиперкоагуляции, что сопровождается выраженным и устойчивым повышением содержания D-димера и фибриногена в крови. Выраженность коагулопатий и сроки нормализации основных показателей коагулограммы значимо увеличены на фоне сопутствующего сахарного диабета. Уровень фибриногена является независимым предиктором неблагоприятных исходов для популяции больных SARS-CoV-2 в целом и особенно при сахарном диабете.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

#### Литература/References

1. Angelidi A.M., Belanger M.J., Mantzoros C.S. COVID-19 and diabetes mellitus: what we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism* 2020; 107: 154245, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154245>.
2. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Ou C.Q., Li L., Chen P.Y., Sang L., Wang W., Li J.F., Li C.C., Ou L.M., Cheng B., Xiong S., Ni Z.Y., Xiang J., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C.L., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Cheng L.L., Ye F., Li S.Y., Zheng J.P., Zhang N.F., Zhong N.S., He J.X. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2000547, <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
4. Center for Disease Control and Prevention. *Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19)*. U.S. Department of Health & Human Services; 2020. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
5. Deng S.Q., Peng H.J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med* 2020; 9(2): 575, <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>.
6. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
7. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M.V., Scandroglio A.M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A.; COVID-19 Lombardy ICU Network; Naiescu A., Corona A., Zangrillo A., Protti A., Albertin A., Forastieri Molinari A., Lombardo A., Pezzi A., Benini A., Scandroglio A.M., Malara A., Castelli A., Coluccello A., Micucci A., Pesenti A., Sala A., Alborghetti A., Antonini B., Capra C., Troiano C., Roscitano C., Radrizzani D., Chiumello D., Coppini D., Guzzon D., Costantini E., Malpetti E., Zoia E., Catena E., Agosteo E., Barbara E., Beretta E., Boselli E., Storti E., Harizay F., Della Mura F., Lorini F.L., Donato Sigurtà F., Marino F., Mojoli F., Rasulo F., Grasselli G., Casella G., De Filippi G., Castelli G., Aldegheri G., Gallioli G., Lotti G., Albano G., Landoni G., Marino G., Vitale G., Battista Perego G., Evasi G., Citerio G., Foti G., Natalini G., Merli G., Sforzini I., Bianciardi L., Carnevale L., Grazioli L., Cabrini L., Guatteri L., Salvi L., Dei Poli M., Galletti M., Gemma M., Ranucci M., Riccio M., Borelli M., Zambon M., Subert M., Cecconi M., Mazzoni M.G., Raimondi M., Panigada M., Belliato M., Bronzini N., Latronico N., Petrucci N., Belgiojorno N., Tagliabue P., Cortellazzi P., Gnesin P., Grosso P., Gritti P., Perazzo P., Severgnini P., Ruggeri P., Sebastiano P., Covello R.D., Fernandez-Olmos R., Fumagalli R., Keim R., Rona R., Valsecchi R., Cattaneo S., Colombo S., Cirri S., Bonazzi S., Greco S., Muttini S., Langer T., Alaimo V., Viola U. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020; 323(16): 1574–1581, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
8. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020; 43(6): 867–869, <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>.
9. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 382–386, <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>.
10. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 395–403, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>.
11. Puig-Domingo M., Marazuela M., Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* 2020; 68(1): 2–5, <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5>.
12. Berbudi A., Rahmadika N., Cahyadi A.I., Ruslami R. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16(5): 442–449, <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>.
13. Delamaire M., Maugeudre D., Moreno M., Le Goff M.C., Allannic H., Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14(1): 29–34, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199701\)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199701)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V).
14. Hodgson K., Morris J., Bridson T., Govan B., Rush C., Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* 2015; 144(2): 171–185, <https://doi.org/10.1111/imm.12394>.

15. Zykova S.N., Jenssen T.G., Berdal M., Olsen R., Myklebust R., Seljelid R. Altered cytokine and nitric oxide secretion in vitro by macrophages from diabetic type II-like db/db mice. *Diabetes* 2000; 49: 1451–1458, <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.9.1451>.
16. Kulcsar K.A., Coleman C.M., Beck S.E., Frieman M.B. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight* 2019; 4(20): e131774, <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131774>.
17. Chen X., Hu W., Ling J., Mo P., Zhang Y., Jiang Q., Ma Z., Cao Q., Deng L., Song S., Zheng R., Shicheng G., Ke H., Gui X., Lundkvist Å., Li J., Lindahl J.F., Xiong Y. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774>.
18. Maffetone P.B., Laursen P.B. The perfect storm: coronavirus (COVID-19) pandemic meets overfat pandemic. *Front Public Health* 2020; 8: 135, <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00135>.
19. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept* 2012; 2012: 256294, <https://doi.org/10.1155/2012/256294>.
20. AlGhatrif M., Cingolani O., Lakatta E.G. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: insights from cardiovascular aging science. *JAMA Cardiol* 2020, <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1329>.
21. Roca-Ho H., Riera M., Palau V., Pascual J., Soler M.J. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci* 2017; 18(3): 563, <https://doi.org/10.3390/ijms18030563>.
22. Bindom S.M., Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 193–202, <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.09.020>.
23. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47(3): 193–199, <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>.
24. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10234): 1417–1418, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
25. Diaz J.H. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Trav Med* 2020; 27(3): taaa041, <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa041>.
26. Pal R., Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108132, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>.
27. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(5): 428–430, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
28. Zhang Y., Zheng L., Liu L., Zhao M., Xiao J., Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single center in Wuhan city, China. *Liver Int* 2020; 40(9): 2095–2103, <https://doi.org/10.1111/liv.14455>.
29. Abou-Ismaïl M.Y., Diamond A., Kapoor S., Arafah Y., Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020; 194: 101–115, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.
30. Эндокринопатии и COVID-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение. Рекомендации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. ЭНЦ; 2020. URL: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19\\_enc2020-4.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19_enc2020-4.pdf).
- Endokrinopatii i COVID-19. Neotlozhnye sostoyaniya, ikh profilaktika i lechenie. Rekomendatsii FGBU "NMITs endokrinologii" Minzdrava Rossii* [Endocrinopathies and COVID-19. Emergencies, their prevention and treatment. Recommendations of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia]. ENTs; 2020. URL: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19\\_enc2020-4.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19_enc2020-4.pdf).
31. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, corona viruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318(5): E736–E741, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>.
32. Maddaloni E., Buzzetti R. COVID-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e33213321, <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>.
33. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–1069, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
34. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv* 2020; <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v7>.
35. Hussain A., Bhowmik B., do Vale Moreira N.C. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108142, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>.
36. Philips B.J., Meguer J.X., Redman J., Baker E.H. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med* 2003; 29(12): 2204–2210, <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1961-2>.
37. Hill M.A., Mantzoros C., Sowers J. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism* 2020; 107: 154217, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>.
38. Bode B., Garrett V., Messler J., McFarland R., Crowe J., Booth R., Klonoff D.C. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14(4): 813–821, <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>.
39. Marhl M., Grubelnik V., Magdič M., Markovič R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 671–677, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.013>.
40. Jiang X., Coffee M., Bari A., Wang J., Jiang X., Huang J., Shi J., Dai J., Cai J., Zhang T., Wu Z., He G., Huang Y. Towards an artificial intelligence framework for data-driven prediction of coronavirus clinical severity. *Comput Mater Continua (CMC)* 2020; 63(1): 537–551, <https://doi.org/10.32604/cmc.2020.010691>.
41. Harris E.H. Elevated liver function tests in type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2005; 23(3): 115–119, <https://doi.org/10.2337/diaclin.23.3.115>.

42. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

43. Tsalamandris S., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Papamikroulis G.A., Vogiatzi G., Papaioannou S., Deftereos S., Tousoulis D. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol* 2019; 14(1): 50–59, <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.33.1>.

44. Wang T., Chen R., Liu C., Liang W., Guan W., Tang R.,

Tang C., Zhang N., Zhong N., Li S. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7(5): e362–e363, [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5).

45. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M., Falco M., Albano G., Menicanti L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7): 1747–1751, <https://doi.org/10.1111/jth.14854>.

46. Song W.C., FitzGerald G.A. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest* 2020; 130(8): 3950–3953, <https://doi.org/10.1172/JCI140183.37>.