

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

КАЛМЫКОВА Зиля Асхатовна

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С  
COVID-19: РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

3.1.19 – ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Н. Г. Мокрышева

МОСКВА

2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
1.1. Особенности строения и репликации вируса SARS-CoV-2.....	9
1.2. SARS-CoV-2 и углеводный обмен .....	10
1.2.1. Механизмы влияния SARS-CoV-2 на углеводный обмен.....	10
1.2.2. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19 .....	17
1.2.2.1. Стрессовая гипергликемия .....	20
1.2.2.2. Нарушения углеводного обмена при COVID-19 вследствие приема глюкокортикостероидов .....	22
1.2.2.3. Сахарный диабет вследствие панкреатита, индуцированного COVID-19 .....	26
1.2.3. Особенности течения COVID-19 у лиц с СД в анамнезе .....	27
1.2.4. Дифференциальная диагностика и тактика ведения нарушений углеводного обмена при COVID-19 .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	35
2.1. Критерии постановки диагноза .....	35
2.2. Изучаемая популяция и дизайн исследования .....	35
2.3. Методы обследования пациентов .....	39
2.4. Этическая экспертиза.....	46
2.5. Статистический анализ .....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	50
3.1. Результаты первого этапа исследования в острую фазу COVID-19 .....	50
3.1.1. Клиническая характеристика обследованных лиц и сравнение групп в острую фазу COVID-19 .....	50
3.1.2. Состояние углеводного обмена в острую фазу COVID-19.....	52
3.1.3. Характеристика терапии глюкокортикостероидами в острую фазу COVID-19.....	53
3.1.4 Течение COVID-19 в исследуемых группах .....	54
3.1.5 Анализ секреции инсулина и инсулинорезистентности .....	56
3.2. Результаты динамического наблюдения пациентов после COVID-19 .....	58
3.2.1. Клиническая характеристика групп при динамическом наблюдении ....	58

3.2.2 Состояние углеводного обмена у пациентов с COVID-19 в течение 1 года после выписки из стационара.....	59
3.2.3. Характеристика секреции $\beta$ -клеток в течение 1 года после выписки ....	65
3.2.4. Связь маркеров тяжести COVID-19 с показателями состояния углеводного обмена и секреции инсулина .....	67
3.2.5. Предикторы развития нарушений углеводного обмена в течение 1 года после COVID-19 .....	69
3.3. Изучение маркеров, ассоциированных с развитием СД1 и СД2, у пациентов с установленными через 1 год после COVID-19 нарушениями углеводного обмена .....	73
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....	77
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	91

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность**

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), достигшая масштабов пандемии за несколько месяцев, продолжает являться актуальной проблемой здравоохранения. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на сентябрь 2022 г. зарегистрировано более 600 миллионов случаев COVID-19 [176]. Более тяжелое течение COVID-19 установлено у лиц с хроническими заболеваниями, в частности, у пациентов, вовлеченных в другую, неинфекционную эпидемию – сахарный диабет (СД). Распространенность СД среди пациентов COVID-19 достигает 40% [72]. Изучение взаимосвязи COVID-19 и СД обратило внимание всего мирового научного сообщества с первых дней пандемии. Однако сегодня активно обсуждается потенциальное влияние SARS-CoV-2 на углеводный обмен (УО) лиц без предшествующего СД. Экспрессия специфических рецепторов к SARS-CoV-2 на мембране клеток поджелудочной железы (ПЖ) подтверждена рядом исследований [126], но клинические последствия потенциального воздействия вируса на ПЖ изучены недостаточно. В клинической практике нарастает число случаев стрессовой гипергликемии (СГ) у пациентов независимо от анамнеза СД, описаны примеры развития нарушений УО (НУО) в остром и отдаленном периодах после выздоровления COVID-19, в том числе СД. Особенности секреции инсулина, инсулинорезистентности (ИР) не изучены. Несмотря на многочисленные исследования, интерпретация изменений состояния УО у пациентов с COVID-19 нередко вызывает сложности в связи с многофакторным влиянием SARS-CoV-2. Открытым остается целый ряд вопросов: приводит ли COVID-19 к НУО? Изменения в метаболизме глюкозы во время и после COVID-19 носят транзиторный или стойкий характер? Является ли СД на фоне COVID-19 классическим СД1 или СД2 или же SARS-CoV-2 индуцирует новую форму СД?

Изучение клинических последствий воздействия вируса на УО непосредственно в острую фазу COVID-19 и в динамике после выздоровления поможет определить подходы к диагностике и лечению НУО после COVID-19.

### **Цель исследования**

Изучить состояние углеводного обмена, секрецию инсулина и чувствительность к инсулину у пациентов с COVID-19 в динамике в течение 1 года.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние углеводного обмена у пациентов с COVID-19 в острую фазу заболевания и в динамике в течение 1 года после выписки из стационара.
2. Сравнить секрецию инсулина и инсулинорезистентность в острую фазу заболевания и в течение 1 года после выписки из стационара.
3. Изучить связь маркеров тяжести COVID-19 с показателями состояния углеводного обмена, секреции инсулина и инсулинорезистентности в острую фазу заболевания и в динамике через 1 год после выписки из стационара.
4. Определить предикторы развития нарушений углеводного обмена в течение 1 года после COVID-19.
5. Изучить маркеры, ассоциированные с аутоиммунным повреждением  $\beta$ -клеток и СД2, у пациентов с развившимися нарушениями углеводного обмена через 1 год после COVID-19 в сравнении с группами контроля.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые в России у пациентов, перенесших COVID-19, проведен анализ состояния углеводного обмена в динамике в течение 1 года после выздоровления.
2. Впервые в России изучены секреция инсулина и инсулинорезистентность у пациентов в острую фазу COVID-19.
3. Впервые в мире изучены секреция инсулина и инсулинорезистентность у пациентов с COVID-19 в динамике в течение 1 года.

4. Впервые в мире проведено изучение механизмов нарушений углеводного обмена у лиц с нарушениями углеводного обмена, развившимися после COVID-19
5. Впервые в мире определен потенциальный предиктор отсутствия нарушений углеводного обмена после COVID-19.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Изучена динамика состояния углеводного обмена после COVID-19. Изучено влияние COVID-19 на секрецию инсулина и инсулинорезистентность в острую фазу заболевания и в отдаленном периоде через 1 год. Результаты работы могут быть использованы для оптимизации алгоритмов диагностики, лечения и наблюдения пациентов с COVID-19, в особенности без лиц без СД в анамнезе. На основании полученных данных дополнительным категориям пациентов (с риском развития нарушений углеводного обмена) может быть рекомендовано дообследование через 6-8 недель после выздоровления для своевременной верификации состояния углеводного обмена и определения дальнейшей тактики. Предложены биомаркеры для оценки риска развития нарушений углеводного обмена после COVID-19.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировал цель, задачи и дизайн диссертационной работы, принимал непосредственное участие в работе с пациентами и организации проведения лабораторных исследований. Основной объем работы по сбору клинико-анамнестических данных, подготовке базы пациентов, статистической обработке данных и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы выполнены лично автором.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Частота развития нарушений углеводного обмена в течение года после COVID-19 составила  $\approx 16\%$  от общего числа пациентов без предшествующего СД, из них частота СД2  $\approx 4\%$ .
2. Острая фаза COVID-19 ассоциирована с изолированным транзиторным повышением HbA1c, что определяет необходимость дообследования для верификации состояния УО после выздоровления.
3. Независимо от анамнеза СД в острую фазу COVID-19 происходит транзиторное снижение чувствительности к инсулину и усиление секреции инсулина со снижением этих показателей через 1 год после выздоровления.
4. Пациенты с  $HbA1c \geq 6,5\%$  без СД в анамнезе составили наиболее тяжелую когорту по тяжести течения и клиническим исходам COVID-19 среди исследуемых групп, в том числе по сравнению с пациентами, имеющими ранее диагностированный СД.

### **Степень достоверности и апробация полученных результатов**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 06.12.2022 на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы представлены на IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии (Москва, 2021 г.), ежегодном конгрессе Американской Диабетической Ассоциации (The American Diabetes Association's 81st Scientific Sessions, онлайн-формат, 2021 г.), IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века (Москва, 2022 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе: 3 полнотекстовые рукописи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 тезиса в сборниках российских конференций, 1 зарубежный тезис.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 114 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 192 источника литературы (12 отечественных и 180 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 31 таблицей и 9 рисунками.

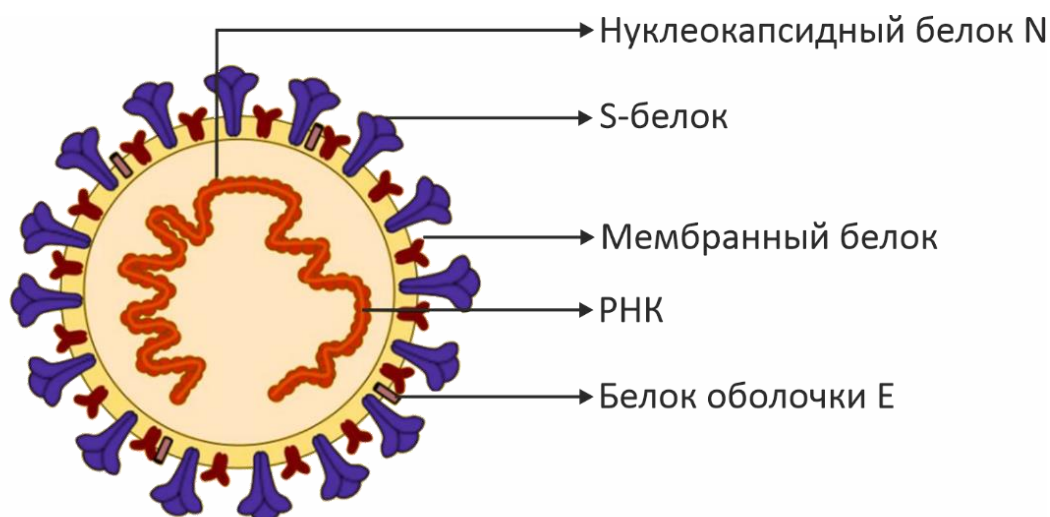


## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Особенности строения и репликации вируса SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства коронавирусов (лат. Coronaviridae) [188; 113; 115].

Вирион SARS-CoV-2 имеет липидную оболочку, в которую погружены шиповидные S-белки, белки E, и наиболее многочисленны – белки M (Рисунок 1). Нуклеокапсид вируса формируется фосфорилированным белком N, нековалентно связанным с одиночным сегментом РНК [11]. Особенностью модификации белков SARS-CoV-2 являются высокогликозилированные S-белки, имеющие значительное количество углеводных фрагментов вследствие интенсивного N-гликозилирования. По подсчетам исследователей, углеводные цепи закрывают собой две трети поверхности вириона SARS-CoV-2 [155]. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки происходит при связывании шиповидного S-белка липопротеиновой оболочки вириона с специфическим рецептором – ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) на поверхностях клеток-мишеней [21; 26]. Клетки-мишени SARS-CoV-2 различны, преимущественно к ним относят клетки альвеолярного эпителия. Однако высокая экспрессия АПФ2 отмечается не только в слизистых верхних дыхательных путей [181; 192], но и в кардиомиоцитах, проксимальных почечных канальцах, печени, эпителии толстой кишки и в ПЖ [126]. Такая локализация рецептора АПФ2 может определять развитие и других различных внелегочных проявлений заболевания, в частности, НУО.



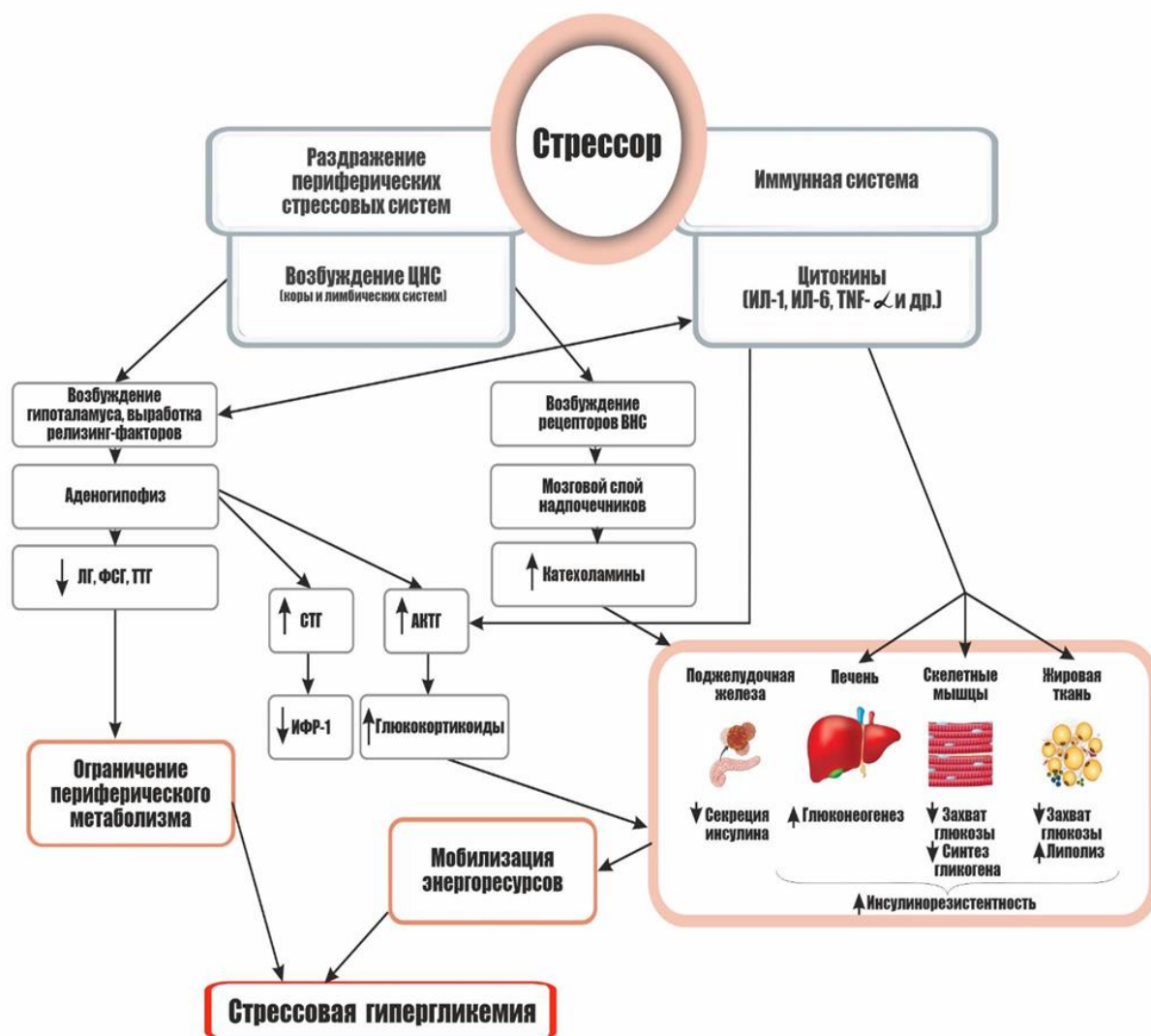
**Рисунок 1. Строение SARS-CoV-2**

## **1.2. SARS-CoV-2 и углеводный обмен**

### **1.2.1. Механизмы влияния SARS-CoV-2 на углеводный обмен**

#### *Активация нейро-гуморальной регуляции*

Сложная адаптационная реакция организма в ответ на стресс включает множество системных патофизиологических процессов. Модификация метаболических реакций, а именно, мобилизация энергоресурсов и снижение энергозатрат в периферических тканях и органах являются частью данной реакции и опосредуются взаимодействием эндокринной, нервной и иммунной систем (Рисунок 2). Итоговым проявлением данного взаимодействия является СГ.



**Рисунок 2.** Патогенез нарушение углеводного обмена при COVID-19

*Примечание* – ЦНС – центральная нервная система, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ТТГ – тиреотропный гормон, АКТГ – адренокортикотропный гормон, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор-1, TNF – фактор некроза опухоли-а

Центральным звеном СГ является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось [7; 78]. Воздействие стрессора на периферические рецепторы вызывает формирование очага возбуждения в коре больших полушарий, импульсы из которых направляются в ядра гипоталамуса. Происходит индукция выработки гипоталамусом кортиколиберина, секреция гипофизом адренокортикотропного гормона, под влиянием которого в коре надпочечников вырабатываются глюкокортикостероиды (ГКС). В то же время кортиколиберин ведет к активации симпатoadреналовой системы: из ядер вегетативной нервной системы гипоталамуса импульсы поступают в симпатические центры спинного мозга, а

затем взаимодействуют с Н-холинорецепторами клеток мозгового вещества надпочечников, что стимулирует выброс катехоламинов. Таким образом, осуществляется активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и выброс гормонов надпочечников. Влияние ГКС и катехоламинов на УО представлено в Таблице 1.

**Таблица 1.** Влияние глюкокортикоидов и катехоламинов на углеводный обмен

<i>Глюкокортикостероиды</i>	<i>Катехоламины</i>
Прямое подавляющее воздействие на секрецию инсулина $\beta$ -клетками [89]	Снижение секреции инсулина через $\alpha$ -рецепторы, расположенные на мембране $\beta$ -клеток
Индукция глюконеогенеза и гликогенолиза в печени путем активации серии генов, ассоциированных с метаболизмом глюкозы [169]	
Усиление ИР путем: – воздействия на сигнальный путь рецептора инсулина [134]; – стимуляции дифференцировки преадипоцитов в адипоциты и увеличение массы жировой ткани, и, как следствие, секреции адипокинов (адипонектин, резистин, TNF- $\alpha$ , IL-6, и др.), усиливающих ИР [139]	усиление ИР путем снижения количества рецепторов периферических тканей к инсулину
Стимуляция липолиза, увеличение концентрации СЖК, влияющих на все вышеуказанные процессы [7; 86; 169]	
<i>Примечание</i> – ИР – инсулинорезистентность, TNF- $\alpha$ – фактор некроза опухоли- $\alpha$ , СЖК – свободные жирные кислоты	

Наряду с этим, с целью оптимизации тканевого метаболизма происходит ограничение метаболических процессов в периферических тканях и органах – снижение синтеза гонадотропных гормонов, тиреотропного гормона [70; 168; 174], инсулиноподобного фактора-1 [70; 167; 168]. По итогу происходит централизация поступления глюкозы - к нейронам и кардиомиоцитам [9; 174].

#### *Активация иммунной системы*

В условиях любой патологии инфекционного генеза, в частности, COVID-19, развивается комплексная реакция иммунной системы для восстановления гомеостаза. Центральный аппарат регуляции иммунной системы находится в гипоталамусе, т.е. топически совпадает с основными структурами стресс-системы,

что определяет их взаимосвязь. Гипоталамус дает начало сложному эфферентному пути передачи регуляторных влияний на иммунокомпетентные органы и клетки - запускается синтез воспалительных медиаторов (цитокинов и хемокинов -  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1, IL-6, и С-реактивного белка (СРБ) и др.) [1]. Роль цитокинов в генезе СГ является многофакторной. С одной стороны, ряд цитокинов (IL-1, IL-6) способен напрямую воздействовать на АКТГ, стимулируя выработку ГКС [10; 33]. С другой, цитокины усиливают ИР периферических тканей, индуцируют липолиз и повышение содержание свободных жирных кислот (СЖК), угнетают аэробный гликолиз, что приводит к стимуляции глюконеогенеза.

При нарушении динамического равновесия иммунной системы происходит одновременное увеличение релизинг-факторов в гипоталамусе и активация оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники с секрецией ГКС.

Таким образом, рассматривая влияние вышеперечисленных процессов на УО, можно выделить в генезе СГ несколько взаимосвязанных между собой ключевых звеньев (Рисунок 3):

- 1) повышение периферической ИР;
- 2) снижение секреции инсулина;
- 3) усиление глюконеогенеза и гликогенолиза в печени;
- 4) активация липолиза и повышение СЖК

Глубина вышеперечисленных реакций зависит от основного заболевания, тяжести состояния пациента, сопутствующей патологии, фармакотерапии, характера питания и др.

#### *Усиление инсулинорезистентности*

Нарастание ИР характерно для иммуновоспалительных заболеваний, в частности инфекционных [97]. Активация иммунокомпетентных клеток ведет к стимуляции каскада реакций в адипоцитах [146], гепатоцитах [32], мышечных клетках [128] и усилению ИР. В таком случае ИР носит физиологический характер и направлена на обеспечение организма в условиях бóльшей энергетической потребности, что подтверждено в ряде работ на животных моделях. При бактериальном воспалении у крыс в жировых клетках усиливается липолиз и

высвобождение СЖК в кровь, в печеночных клетках угнетается оксидация жирных кислот и кетогенез [96]. При острой инфекции у животных усиливается гликонеогенез в печени, гиперлипидемия и развивается ИР [58]. Наряду с указанными изменениями, в адипоцитах повышается синтез СЖК и триглицеридов, усиливается липолиз и уменьшается окисления жирных кислот [91]. Вместе с тем, нельзя исключить и прямое влияние SARS-CoV-2 на адипоциты. В исследовании Basolo и соавт. вирусный нуклеокапсидный антиген был обнаружен в цитоплазме 1–5% адипоцитов в 12 из 12 случаев COVID-19. Также в жировой ткани пациентов с COVID-19 были обнаружены лейкоцитарные инфильтраты, подтверждена экспрессия цитокинов [20].

### *Генетические факторы*

Клиническое течение COVID-19 по данным ряда исследований может определяться индивидуальным распределением АПФ2, TMPRSS 2 и генетической предрасположенностью – носительством полиморфизмов их генов [38]. Результаты одного из крупнейших исследований по изучению генетических особенностей течения COVID-19, объединяющего генетические данные 49562 случаев COVID-19 и 2 миллионов контрольных случаев показало локусы хромосом, ассоциированные с COVID-19 – в хромосоме 3 (*RPL24*), 5 (*DNAH5*), 9 (*ABO*) и 19 (*PLEKHA4*), а также с тяжестью заболевания – в хромосоме 1 (*THBS3*), 2 (*SCN1A*), 3 (*LZTFL1*), 6 (*FOXP4*), 8 (*TMEM65*), 12 (*OAS1*), 17 (*KANSL1*), 19 (*DPP9* и *RAVER1*) и 21 (*IFNAR2*) [104].

### *Снижение секреции $\beta$ -клеток*

В настоящее время опубликованы результаты большого количества экспериментальных и диагностических работ по влиянию SARS-CoV-2 на клетки ПЖ. SARS-CoV-2 может вызвать повреждение и гибель  $\beta$ -клеток посредством нескольких механизмов (Рисунок 3), запускающихся после взаимодействия с рецептором АПФ2 и проникновения в клетку. Экспрессия рецепторов АПФ2 в клетках ПЖ достоверно установлена в ряде экспериментальных работ методами иммуногистохимии, электронной и конфокальной микроскопии [64; 99; 114; 184]. Однако стали появляться и обратные данные о низкой экспрессии АПФ2 в

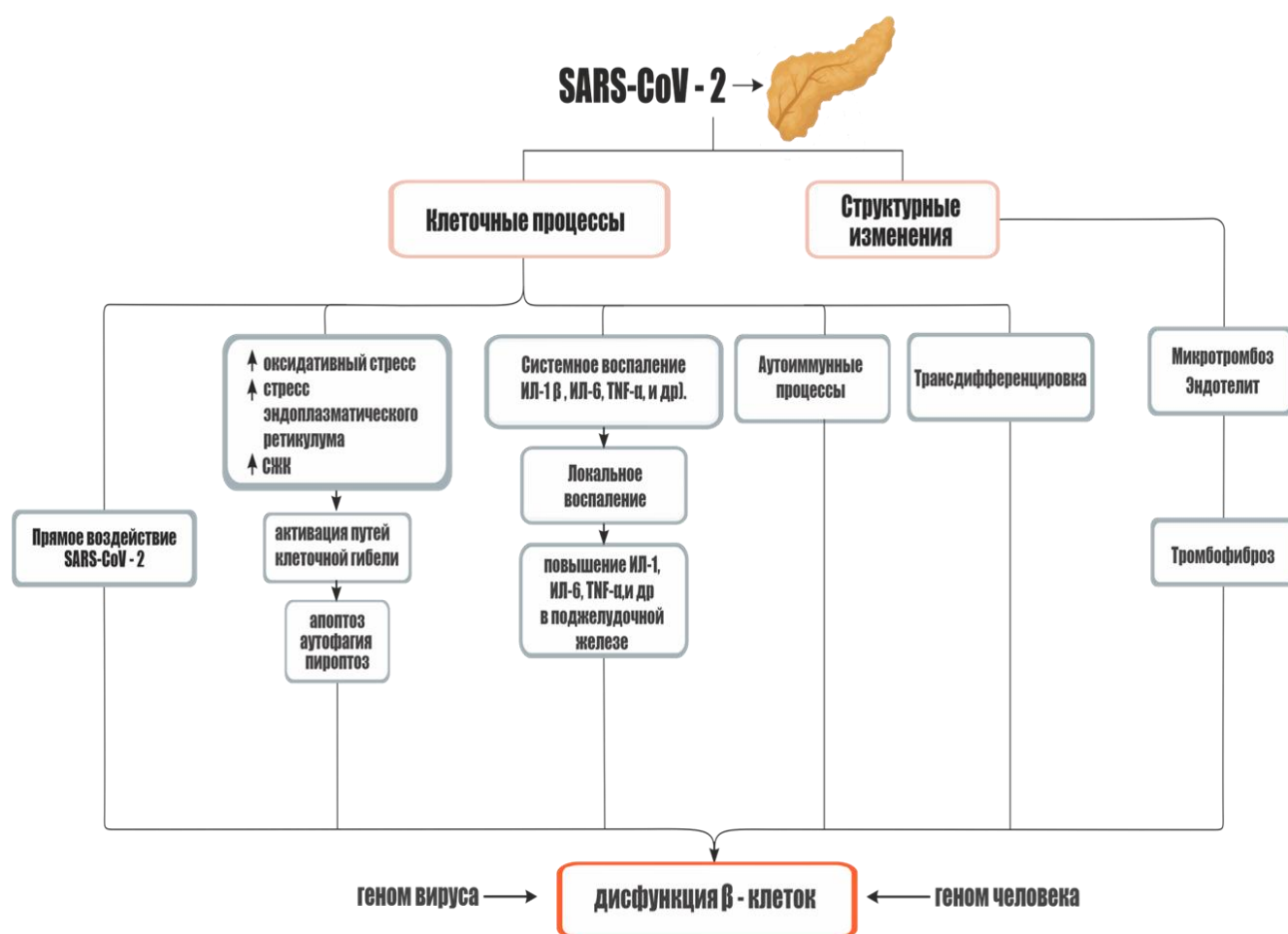
островках Ларгенганса при секвенировании [94]. В работе Hikmet и соавт., повышенная экспрессия АПФ2 наблюдалась не во всей поджелудочной железе – лишь в экзокринных клетках и микроциркуляторном русле [79]. Возможным объяснением этих противоречивых данных являются различные транскрипционные вариации изоформ АПФ2 [27] – полноразмерная (805aa) и короткая (459aa) изоформы АПФ2. Более того, некоторые работы *in vitro* свидетельствуют о том, что рецептором шиповидного белка SARS-CoV-2 выступает лишь полноразмерная изоформа АПФ2 [117]. Короткая изоформа может взаимодействовать с полноразмерной для модуляции восприимчивости клеток к вирусу [64]. В таком случае результаты иммуногистохимии могут различаться в зависимости от специфичности используемых в качестве реагентов антител к АПФ2, которые в настоящее время специфичны или к полноразмерной изоформе, или сразу к обеим изоформам.

Помимо прямого воздействия SARS-CoV-2 на клетку, повреждение может реализовываться и другими механизмами. В условиях COVID-19 кроме системной воспалительной реакции, являющейся самостоятельным триггером запуска ряда путей клеточной гибели, наблюдается локальное воспаление ПЖ. Tang и соавт. сравнили иммунные профили клеток ПЖ, инфицированных SARS-CoV-2 различным путем. Уровни хемокинов и цитокинов были выше в инфицированной ПЖ, чем в фиктивно-инфицированной клеточной культуре [158], что согласуется с другими аналогичными работами [25; 76]. Вместе с тем, характерное для COVID-19 снижение антиоксидантной защиты ведет к каскаду реакций – оксидативному стрессу, и, как следствие – избытку свободных радикалов, индукции стресса эндоплазматического ретикулума, ведущего как к апоптозу, так и аутофагии [178; 184]. Дисфункция  $\beta$ -клеток возможна в исходе трансдифференцировки  $\beta$ -клеток [158]. Отмечается повышение уровня транскрипционной экспрессии маркеров альфа-клеток и ацинарных клеток после заражения SARS-CoV-2 [158].

Возможно развитие и структурных изменений в ПЖ – фиброза, микротромбозов. У лиц с развившимся СД на фоне COVID-19 был выявлен тромбофиброз ПЖ. В срезах ПЖ от инфицированных SARS-CoV-2 приматов были

выявлены множественные микротромбы в поджелудочной железе, распространенный фиброз и эндотелиит. Также наблюдали множественные тромботические поражения в срезах ПЖ у пациентов с COVID-19 [14].

Таким образом, SARS-CoV-2 может привести к гибели и повреждению  $\beta$ -клеток посредством нескольких механизмов: прямого лизиса клеток, запрограммированной гибели клеток, воспаления, аутоиммунного повреждения, трансдифференцировки, фиброза, микротромбоза. Степень вышеуказанных процессов, вероятно, определяется индивидуальными особенностями на клеточном, тканевом и генетических уровнях.



**Рисунок 3.** Механизмы повреждения  $\beta$ -клеток при COVID-1



### **1.2.2. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19**

Схожесть репродукции и патогенетических особенностей SARS-CoV-2 и других представителей семейства коронавирусов, влияющих по данным литературы на УО, с первых дней пандемии COVID-19 обратили внимание мирового научного сообщества на особенности УО у пациентов с COVID-19, и, наоборот, на особенности течения COVID-19 у лиц с СД.

СД2 является одним из самых распространенных сопутствующих заболеваний при COVID-19 наряду с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, ишемической болезнью сердца и др. При анализе коморбидного фона пациентов, анамнез СД установлен приблизительно у 30% [56; 66; 148]. Впервые выявленный СД у пациентов с COVID-19 по данным систематического обзора восьми ретроспективных когортных исследований (3700 пациентов с тяжелым COVID-19) диагностирован у 0,6–62% [141]. Данные о частоте выявления СД при COVID-19 представлены в Таблице 2.

**Таблица 2.** Частота впервые выявленного СД у пациентов с COVID-19

<i>Авторы</i>	<i>Вид исследования</i>	<i>Объем выборки</i>	<i>Средний возраст</i>	<i>Критерии установки СД</i>	<i>n</i>	<i>Период установки диагноза</i>
<b>Впервые возникший СД</b>						
Li Н. и соавт. [99]	РИ	453	62,2	Отсутствие СД в анамнезе, ГПН > 7,0 ммоль/л, HbA1c < 6,5%	94 (20,7%)	Диагноз установлен в течение 3 дней после госпитализации
Suwanwongse, Shabarek, 2021 [155]	Клинические случаи	3		Развитие СД после перенесенной COVID-19. В 2 из 3 случаев – ДКА		
Marchand et al 2020 [105]	Клинический случай	1		Впервые возникший СД I типа после COVID-19. Нет информация о тяжести или исходе COVID-19		
<b>Ранее не установленный СД</b>						
Yi Н. и соавт. [186]	РИ	521	–	Отсутствие СД в анамнезе, HbA1c $\geq$ 6,5	3 (0,6%)	–
Smith и соавт., 2021 [150]	РИ	184	64,4	Отсутствие СД в анамнезе, HbA1c $\geq$ 6,5	85 (46,2%)	–
<b>Впервые возникший СД или ранее не установленный СД</b>						
Li Н. и соавт. [98]	РИ	453	57,5	Отсутствие СД в анамнезе, ГПН 5,6-6,9,0 ммоль/л, HbA1c 5,7-6,4%	129 (28,4%)	–
Zhou W и соавт. [189]	РИ	80	47,0	Отсутствие СД в анамнезе, рандомная глюкоза плазмы $\geq$ 11,1 ммоль/л и HbA1c < 6,5%	22 (27,5%)	–
Wang и соавт. [172]	РИ	1258	–	Отсутствие СД в анамнезе, ГПН > 7,0 ммоль/л	176 (13,9%)	–
Fadini и соавт., 2020 [60]	РИ	413.	59,3	Отсутствие СД в анамнезе, HbA1c $\geq$ 6,5 или рандомная глюкоза плазмы $\geq$ 11,1 ммоль/л с	21 (5,1%)	–

				клиническими признаками гипергликемии		
Smith и соавт., 2021 [150]	РИ	184	64,4	Отсутствие СД в анамнезе, стойкое повышение ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л с потребностью в инсулине	29 (15.8%)	—
Sieglie J. и соавт. [39]	РИ	450	63,9	Отсутствие СД в анамнезе, HbA1c $\geq 6,5$ или рандомная глюкоза плазмы $\geq 11,1$ ммоль/л	13 (2.9%)	—
Lampasona V. и соавт. [95]	РИ	509	64,0	Отсутствие СД в анамнезе, средний уровень ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л	49 (9,6%)	—
Wang и соавт., 2020 [173]	РИ	n = 132		—	16 (12,1%)	—
<i>Примечание</i> – РИ – ретроспективное исследование, СД – сахарный диабет, HbA1c – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак						

В большинстве работ СД установлен на основании  $HbA1c \geq 6,5\%$  без подтверждения диагноза определением уровня гликемии [109; 146]. Несмотря на частую постановку диагноза «впервые возникший СД», нельзя с точностью утверждать о времени дебюта заболевания и связывать его с COVID-19. Данные литературы позволяют разделить впервые возникшие НУО, ассоциированные с COVID-19, на две группы. Первая группа — транзиторные: стрессовая гипергликемия и гипергликемия вследствие приема ГКС, диабетический кетоацидоз. Вторая — стойкие изменения УО: предиабет, СД.

### 1.2.2.1. Стрессовая гипергликемия

Наиболее распространенным НУО, ассоциированным с COVID-19, по данным множества исследований является СГ, или гипергликемия критических состояний – синдром повышения уровня глюкозы в крови, развивающийся при различных стрессовых состояниях у лиц без предшествующих НУО. Стрессовые состояния включают обширные оперативные вмешательства, массивные травмы, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, некоторые инфекционные заболевания и другие различные острые состояния.

Критерии СГ [164]:

- 1) уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) или после еды  $>7,8$  ммоль/л;
- 2) отсутствие СД в анамнезе;
- 3)  $HbA1c < 6,5\%$ .

У пациентов с предшествующими НУО оценка СГ проводится на основании показателей среднесуточной глюкозы плазмы (ССГП), стресс-индуцированной гликемии (СИГ) [71; 130].

Частота развития стойкой СГ в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляет от 35 до 85% [52; 54; 82; 170]. При сепсисе СГ может достигать 70% случаев, при остром ИМ – 60%, при ОНМК – 50% [37].

При COVID-19 СГ развивается у 10-35%, встречается как у пациентов с СД в анамнезе, так и без. Обобщенные характеристики исследований по изучению СГ при COVID-19 представлены в Таблице 3.

**Таблица 3.** Исследования частоты СГ у пациентов с COVID-19

Авторы	Coppelli et al. [40]	Bode et al. [28]	Zhang et al. [187]	Wang et al. [172]	Li et al. [98]	Sardu et al. [140]	Saand et al. [138]	Zhou et al. [189]
Объем выборки	271	1122	166	429	453	59	495	80
Возраст, лет	–	–	62,7	59,0	–	–	68	47
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,2	–	24,2	–	–	–	29.74	–
Пол М/Ж, %	67/23	56/44	51/49	53/47	52/48	81/19	58/42	60/40
СД в анамнезе, число, %	56 (21)	194 (17)	61 (37)	–	192 (42)	26 (44)	177 (358)	14 (18)
Нормогликемия, нет СД, n, %	149 (55)	671 (60)	84 (51)	329 (77)	132 (29)	27 (46)	253 (51)	44 (55)
СГ, нет СД, n, %	66 (24)	257 (23)	21 (13)	100 (23)	129 (28)	7 (12)	65(13)	22 (28)
<i>Примечание</i> – СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, HbA1c – гликированный гемоглобин, СГ – стрессовая гипергликемия								

Таким образом, результаты опубликованных работ демонстрируют высокую частоту СГ у лиц с COVID-19. Однако в большинстве исследований не уточняются показатели, на основании которых устанавливалась СГ у лиц с СД. Также недостаточно данных о частоте оценки гликемии, уровне HbA1c, что позволяет предположить неточную диагностику и пропущенные случаи развития СД.

Нарушения метаболизма глюкозы являются одним из основных факторов, определяющих течение и исходы критических состояний [49]. Ряд исследований демонстрирует линейную зависимость между выраженностью гипергликемии и риском смертности пациентов [62; 92]. По данным мета-анализа 8 клинических исследований СГ ассоциируется с бóльшей частотой необходимости искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и более высокой вероятностью летального исхода. Ухудшение клинических прогнозов связано с часто сопровождающей критические состояния вариабельностью гликемии. В работе Krinsley и соавт. вариабельность гликемии ассоциировалась с бóльшей в 4 раза смертностью, чем у лиц со стойкой гипергликемией [93]. Более того, риск летального исхода для пациентов в критическом состоянии при развитии СГ

значительно выше у пациентов без НУО в анамнезе, чем при декомпенсации хронической гипергликемии [54].

#### **1.2.2.2. Нарушения углеводного обмена при COVID-19 вследствие приема глюкокортикостероидов**

Согласно рекомендациям ВОЗ, российским и зарубежным стандартам оказания медицинской помощи при COVID-19 применение ГКС показано пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции [176]. В случае нерационального назначения ГКС возможно негативное воздействие на течение заболевания – снижение времени элиминации вируса из организма и увеличение частоты присоединения вторичных инфекций [136].

Стандарты оказания медицинской помощи в 2020г. включали назначение дексаметазона 6 мг в сутки, что эквивалентно 150 мг гидрокортизона или 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона продолжительностью 7–10 дней. Далее подходы к терапии ГКС менялись с тенденцией к назначению терапии в бóльших дозах. Результаты исследований эффективности ГКС в терапии COVID-19 представлены в Таблице 4.

**Таблица 4. Исследования эффективности ГКС в терапии COVID-19**

<i>Исследование</i>	<i>Исследуемая терапия</i>	<i>Терапия сравнения</i>	<i>Объем выборки</i>	<i>Характер выборки</i>	<i>Первичная конечная точка</i>	<i>Результаты</i>
<b>Дексаметазон</b>						
<b>RECOVERY [48]</b>	per os или в/в 6 мг/сут до 10 дней	СТ	ДМ (n = 2104, СТ (n = 4321)	Госпитализированные пациенты с средне-тяжелым и тяжелым течением COVID-19	28-дневная смертность	Скорректированный по возрасту ОШ 0,83 (95%-й ДИ 0,75–0,93). Большая выживаемость наблюдалась только у пациентов, получавших кислородную поддержку (НИВЛ и ИВЛ).
<b>CoDEX [161]</b>	в/в 20 мг/сут 5 дней, далее 10 мг/сут 5 дней или до выписки из ОРИТ	СТ	ДМ (n = 151), СТ (n = 148)	Госпитализированные пациенты с тяжелым течением COVID-19 на ИВЛ в течение 48 часов после установления диагноза ОДН	Число дней без ИВЛ в течение первых 28 дней. 28-дневная смертность	Среднее число дней без ИВЛ – 6,6 (95%-й ДИ 5,0–8,2) против 4,0 (2,9–5,4), средняя разница – 2,26 (0,20–4,38). Смертность от всех причин между группами не различалась. <i>Исследование завершено досрочно (причина не уточняется)</i>
<b>DEXA-COVID [171]</b>	20 мг в/в 5 дней, далее 10 мг в/в 5 дней	СТ	ДМ (n = 96), СТ (n = 96)	Госпитализированные пациенты с тяжелым течением COVID-19 с тяжелой и средне-тяжелой ОДН, находящиеся на ИВЛ	60-дневная смертность. Количество дней без ИВЛ	Результаты не опубликованы
<b>Гидрокортизон</b>						
<b>CAPE COVID [46]</b>	ГКЗ 200 мг/сут в/в в виде непрерывной инфузии	Плацебо	ГКЗ (n = 76), СТ (n = 73)	Госпитализированные пациенты с тяжелым течением COVID-19	Неэффективность лечения (смерть, стойкая зависимость от ИВЛ или НИВЛ) на 21-й день	Лечение низкими дозами ГКЗ не показало значимой эффективности по сравнению с СТ. <i>Исследование завершено досрочно по указу независимого комитета по мониторингу данных клинического исследования</i>

<b>REMAP-CAP [15]</b>	в/в 50–100 мг четыре раза в день 7 дней (фиксированная доза), 50 мг четыре раза в день 28 дней («шоковая» доза- при шоковом состоянии пациента, в том числе вследствие цитокинового шторма)	СТ	ГКЗ в фиксированной дозе (n = 137), ГКЗ в «шоковой» дозе (n = 146) СТ (n = 101)	Госпитализированные пациенты с тяжелым течением COVID-19	Число дней без респираторной или сердечно-сосудистой поддержки в ОРИТ в течение 21 дня	ОШ при фиксированной дозе 1, 43 (95%-й ДИ 0,91–2,27) и 93%, при шоковой дозе – 1,22 (95%-й ДИ 0,76–1,94) и 80% соответственно. <i>Исследование завершено досрочно, т.к. схемы лечения не соответствовала ранее определенным, что не позволяло сделать корректные выводы</i>
<b>Метилпреднизолон</b>						
<b>GLUCOVID [41]</b>	в/в 40 мг два раза в день 3 дня, затем 20 мг два раза в день 3 дня	СТ	МП (n = 35), СТ (n = 29)	Госпитализированные пациенты с легким и средним течением COVID-19	Смерть, поступление в ОРИТ или необходимость НИБЛ	Эффективность лечения между группами не различалась. <i>Исследование завершено досрочно (причина не уточняется)</i>
<b>Tang et al. [157]</b>	В/в 1 мг/кг в сутки 7 дней	плацебо	МП (n = 43), плацебо (n = 43)	Госпитализированные пациенты с легким и средним течением COVID-19	Клиническое ухудшение в течение 14 дней. Состояние клеточного иммунитета	Различий в частоте клинического ухудшения между группами не наблюдалось. Продолжительность положительного результата ПЦР -теста в группе МП значительно превышала группу с СТ. Подавление клеточного иммунного ответа (меньшее число CD3+, CD8+ Т-клеток, НК в группе МП). <i>Исследование завершено досрочно (причина не уточняется)</i>
<b>Edalatifard et al. [53]</b>	В/в 250 мг в сутки 3 дня	плацебо	МП (n = 34), плацебо (n = 34)	Госпитализированные пациенты с средним и тяжелым течением COVID-19 (SpO2 < 90%)	Смертность в ходе госпитализации	Меньшая смертность в группе МП (5,9% против 42,9%; p<0,001).
<b>MetCOVID [83]</b>	в/в 0,5 мг/кг два раза в день в течение 5 дней	СТ	МП (n = 194), СТ (n = 199)	Госпитализированные пациенты, тяжесть течения COVID-19 не уточняется	28-дневная смертность	Смертность от всех причин между группами не различалась
<i>Примечание – СТ – стандартная терапия, ДМ – дексаметазон, МП – метилпреднизолон, ГКЗ – гидрокортизон, ОДН – острая дыхательная недостаточность</i>						



Данные по значимой эффективности ГКС в лечении COVID-19 были получены только для дексаметазона в рамках исследований RECOVERY и CoDEX. Однако эти исследования имели наибольшие выборки тяжелых пациентов. Кроме того, многие из исследований были прекращены досрочно. Большинство опубликованных работ включает данные лишь ГПН, что может привести к недостоверной верификации диагноза. Оценка риска стероид-индуцированных НУО затруднительна в связи с различиями в препаратах и схемах лечения.

Терапия ГКС имеет ряд побочных эффектов, которые могут возникать даже в отдаленном периоде [74; 85]. Возможно ухудшение гликемического профиля у пациентов с СД, маскировка ранее недиагностированного СД, индукция гипергликемии и дебют СД [13; 75].

Частота развития гипергликемии среди пациентов без СД в анамнезе на фоне ГКС достигает 40%, частота развития стероид-индуцированного СД – до 35% [100]. Риск развития стойких НУО зависит от дозы и длительности терапии. В исследовании Gurwitz и соавт. среди 11 855 пациентов риск развития СД и необходимости сахароснижающих препаратов возрастал в 3,02, 5,82 и 10,35 раз при приеме гидрокортизона в дозах 50, 100, 120 мг соответственно [75].

Опубликованных работ по оценке частоты развития ГКС-ассоциированных НУО при COVID-19 в настоящее время нет в связи с сложностью установки причины гипергликемии: большой вероятностью развития СГ на фоне воспаления и особенностей репродукции SARS-CoV-2. Случаи развития стероид-индуцированного СД описаны у пациентов с пневмонией, ассоциированной с другим представителем семейства SARS в 2003 г. В работе Xiao и соавт. среди 95 пациентов с SARS, получавших ГКС в максимальной терапевтической дозе, у 34,7% пациентов произошла манифестация СД, при этом единственным выявленным предиктором развития СД была максимальная суточная доза метилпреднизолона [180].

Несмотря на то, что терапия ГКС может привести к развитию гипергликемии, нельзя исключать преимущества применения ГКС в отношении снижения смертности от COVID-19.

### 1.2.2.3. Сахарный диабет вследствие панкреатита, индуцированного COVID-19

Нарушения УО являются одним из осложнений патологии ПЖ и оперативных вмешательств на ней [90; 116].

Развитие панкреатогенного СД установлено после перенесения ряда вирусных заболеваний, ассоциированных с повреждением ПЖ (вирус Коксаки, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты, эпидемический паротит, вирус ветряной оспы и др.) [131]. Репродукция вирусов в островковых клетках приводит к локальному воспалению, повреждению паренхимы и фиброзу. Потеря массы островковых клеток ведет к снижению секреции не только инсулина, но и глюкагона, панкреатического полипептида [65]. Учитывая сложности дифференциальной диагностики, были разработаны диагностические критерии панкреатогенного СД:

- 1) подтвержденная экзокринная недостаточность ПЖ (моноклональный тест на фекальную эластазу-1, прямые функциональные тесты);
- 2) патологические структурные изменения ПЖ с использованием методов лучевой диагностики (КТ, МРТ);
- 3) отсутствие аутоиммунных маркеров СД1.

Дополнительные диагностические критерии: отсутствие секреции ПП, нарушение секреции инкретинов (например, глюкагоноподобный пептид-1), отсутствие ИР, нарушение функции  $\beta$ -клеток, низкий уровень жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) [8; 160; 182].

Экспрессия АПФ2 на островковых клетках позволяет предположить возможное развитие панкреатита, ассоциированного с COVID-19. Рабочей группой по острому панкреатиту Великобритании было организовано международное многоцентровое ретроспективное когортное исследование влияния SARS-CoV-2 на течение и лечение острого панкреатита (COVIDPAN). Согласно первым опубликованным результатам, COVID-19 на 10% повышает частоту развития идиопатического острого панкреатита [45].

В настоящее время описан лишь один клинический случай развития предположительно панкреатогенного СД после COVID-19 (Табл.5) [18].

**Таблица 5.** Клинический случай развития панкреатогенного СД после COVID-19

Авторы	Клинический случай	Лабораторное обследование				Инструментальное обследование	Потребность в инсулине
		АТ к бат-клеткам	HbA1c	Глюкоза в течение дня, ммоль/л	Экзокринная недостаточность		
Baki S.; Boutba-oucht M.	Пациент 18 лет с подтвержденной COVID-19 в течение нескольких дней после госпитализации отметил диспептические явления. По результатам обследования установлен СД	Нет	14,3%	32.4	Да. Амилаза 180 ЕД/л (25-115), липаза 1005 МЕ/л (73-160), альбумин 2,4 г/дл (3,5-7,2).	КТ ОБП: картина острого панкреатита	Есть, снизилась после начала терапии панкреатита
Примечание – СД – сахарный диабет, КТ ОБП – компьютерная томография органов брюшной полости							

Ограничивающим фактором опубликованных в данном направлении исследований является частое повышение уровня ферментов ПЖ в крови при COVID-19 по причине развития осложнений, косвенно влияющих на уровни амилазы и липазы в крови, например, ацидоза, и почечной недостаточности [45]. Результаты экспериментальных работ на животных моделях по панкреатиту, ассоциированному с COVID-19, не опубликованы.

### 1.2.3. Особенности течения COVID-19 у лиц с СД в анамнезе

СД – фактор риска более тяжелого и неблагоприятного течения многих заболеваний [190]. Пациенты с COVID-19 и СД по сравнению с пациентами без СД имеют повышенный риск госпитализации в ОРИТ (17,6% против 7,8%) и смертности (20,3% против 10,5%) [148]. Средняя смертность лиц с СД при COVID-19 составляет 22-31% от всех пациентов с COVID-19 [29]. По данным

«Федерального Регистра сахарного диабета» РФ смертность пациентов с СД при COVID-19 составляет около 15-16% [145].

Госпитализированные пациенты с COVID-19 с СД имеют более высокую вероятность развития дыхательной недостаточности и необходимости ИВЛ [36]. В одном из наиболее масштабных исследований CORONADO на 7-й день госпитализации ИВЛ требовалась каждому пятому пациенту с СД (20,3%), летальный исход наступал у каждого десятого пациента (10,3%) [34].

Отягощающее влияние SARS-CoV-2 на течение многих заболеваний связано в первую очередь с коморбидностью СД, диабетическими осложнениями. Во-вторую, с частой декомпенсацией СД во время инфекционных заболеваний на фоне снижения физической активности, изменения питания, нередкими при инфекциях диспептическими явлениями [19; 80; 132]. А также с патофизиологическими особенностями течения и прогрессирования СД. Взаимоотягощающий характер СД2 и COVID-19 имеет многофакторный генез (Рисунок 4).

*Ожирение.* Ожирение – самостоятельный фактор риска тяжелого течения COVID-19 [66; 148]. По данным крупного мета-анализа 208 исследований с участием 3 550 997 человек из более чем 32 стран ожирение при COVID-19 ассоциируется с повышенным риском госпитализации [142]. Риск тяжелого течения инфекции и необходимости ИВЛ более чем в 7 раз выше у лиц с индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> [148].

Помимо потенцирования множественных метаболических нарушений и ассоциации с АГ, сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями коагуляции, ключевую роль при COVID-19 имеет хроническое воспаление [4], ведущее к неадекватному иммунному ответу [162]. Для воспаления жировой ткани характерно смещение баланса цитокинов, что ведет к повышению провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, лептина) и снижению концентрации противовоспалительных цитокинов [120; 135]. Вместе с тем, в условиях хронической гипергликемии при ожирении изменения происходят и в клеточном звене иммунной системы – нарушается пролиферация, функционирование и хемотаксис моноцитарно-макрофагальной системы [22].

Развивается вторичное нарушение иммунитета на фоне персистирующего воспаления при СД2, которое предрасполагает к прогрессированию инфекции и развитию осложнений [23; 162].

*Повышенная экспрессия рецептора АПФ-2 в легких и поджелудочной железе* является другим отягощающим течение COVID-19 фактором при СД [137; 166].

*Нарушение процессов коагуляции* специфично как для COVID-19, так и для СД, что значительно увеличивает риск развития тромботических осложнений у пациентов с данной сочетанной патологией [127]. При COVID-19 отмечаются высокие уровни D-димера, активированного частичного тромбопластинового времени и продуктов распада фибрина [110]. Пациентам с СД2 свойственна гиперкоагуляция за счет повышенной экспрессии рецепторов фибриногена, фактора фон Виллебранда на мембране тромбоцитов [152]. Повышенные уровни цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, sP-селектина, ассоциированных с хроническим воспалением при СД2, способствуют гиперактивации тромбоцитов и ускорению превращения фибриногена в фибрин [84].

*Диабетический кетоацидоз (ДКА).* Системная воспалительная реакция, ведущая к усилению ИР, повышению иммунной реактивности организма и повреждению  $\beta$ -клеток может привести к быстрому ухудшению метаболизма с развитием ДКА и/или гипергликемического гиперосмолярного синдрома. При COVID-19 ДКА наблюдается у 10–77% пациентов, при этом бóльшая распространенность наблюдается при СД2, а не СД1, для которого ДКА более характерен [121]. При сравнении клинических исходов COVID-19 у лиц СД1 и СД2 и ДКА по данным метаанализа 11 исследований с участием 7690415 пациентов, у лиц с СД1 отмечалась меньшая смертность, при отсутствии различий по частоте госпитализации по сравнению с пациентами с СД2 [143]. Развитие кетоацидоза при COVID-19 описано и у лиц без предшествующего СД. В исследовании Eskandarani и соавт. [57] среди 658 госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 у 42 (6,4%) развился кетоацидоз при поступлении. Только у 15 (35,7%) из них был СД в анамнезе, у двоих выявлен ранее не установленный СД, что позволяет

предположить возможное ускорение липолиза и индукцию кетоацидоза у лиц без предшествующего диагноза СД при COVID-19.

*Пандемия.* Длительный локдаун и психоэмоциональное перенапряжение отразились на компенсации УО у многих пациентов вследствие снижения физической активности, погрешностей в питании. Ghosh и соавт. [69] сравнили клинико-лабораторные особенности СД, выявленного во время пандемии COVID-19 ( $n = 282$ ), и впервые диагностированного непосредственно перед пандемией СД ( $n = 273$ ). У пациентов с впервые выявленным СД во время пандемии COVID-19 отмечались более высокие уровни HbA1c и гликемии в течение дня. Худший метаболический профиль выявленного во время пандемии СД может быть связан с поздней диагностикой вследствие изоляции и/или опасения посещения медицинских учреждений, низкой физической активностью, особенностями питания на фоне стресса.



**Рисунок 4.** Взаимосвязь СД и COVID-19

#### 1.2.4. Дифференциальная диагностика и тактика ведения нарушений углеводного обмена при COVID-19

Диагностические подходы к верификации диагноза в случае выявления гипергликемии у пациентов с COVID-19 не изменились и определяются установленными ранее клиническими рекомендациями. Уровень HbA1c рекомендовано оценивать всем лицам с СД в анамнезе, а также пациентам с гликемией  $>7,8$  ммоль/л при отсутствии определенного в течение предшествующих 3 месяцев HbA1c [8]. СД устанавливается при HbA1c  $<6,5\%$  и уровне глюкозы (в том числе при случайном определении)  $>7,8$  ммоль/л. В случае нормального уровня HbA1c и гликемии  $>7,8$  ммоль/л рекомендовано расценивать как стрессовую. Поддержание целевого уровня гликемии является важнейшим фактором благоприятного исхода COVID-19 как у пациентов с СД, так и без [28; 124].

Целевые показатели гликемии у пациентов в условиях стационара являются предметом активного изучения и давних дискуссий. Принятые целевые показатели ГПН  $<6,1$  ммоль/л по данным крупного многоцентрового рандомизированного исследования NICE-SUGAR не только не продемонстрировали значительного преимущества в клинических исходах, но и были ассоциированы с большей смертностью, чем при гликемии 7,8–10,0 ммоль/л (27,5% против 25%) [81]. Результаты данного исследования послужили поводом для пересмотра целевых показателей гликемии для пациентов в ОРИТ. Рекомендованной верхней границей целевых показателей гликемии выбран уровень глюкозы 10,0 ммоль/л в связи с данными об увеличении госпитальных осложнений при показателях гликемии  $<10,0$  ммоль/л. Согласно последним рекомендациям ADA общими целевыми показателями гликемии в условиях стационара независимо от патологии является уровень глюкозы в пределах 7,8–10,0 ммоль/л, для более стабильных пациентов без риска развития гипогликемии возможно рассмотрение диапазона 6,1–7,8 ммоль/л [50]. Общество эндокринологов (The Endocrine Society) определяет целевыми значениями показатели глюкозы: натощак  $<7,8$  ммоль/л, постпрандиально

<10,0 ммоль/л, для пациентов в критическом состоянии или с высоким риском гипогликемий <11,1 ммоль/л [164].

Выбор препаратов для интенсификации терапии у лиц с СД или коррекции СГ у пациентов с COVID-19 затруднен. Терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) возможна у пациентов с легким течением COVID-19. Выбор антигипергликемической терапии в остром периоде COVID-19 зависит от исходной терапии, выраженности гипергликемии, клинической картины и тяжести течения инфекции. Интенсификация антигипергликемической терапии у пациентов с легким и среднетяжелым течением может проводиться в амбулаторных условиях [51]. Данные о безопасности использования ПССП ограничены [122; 164], ингибиторы фермента дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) в сочетании с базальным инсулином могут быть альтернативой у пациентов с легким и средним течением COVID-19 и гипергликемией [59; 122], агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) не рекомендованы в связи с риском развития диспепсических явлений или усиления уже имеющихся на фоне заболевания [31]. Метформин и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) не рекомендованы из-за риска лактоацидоза и ДКА соответственно [30]. Инсулинотерапия показана всем пациентам с тяжелым течением COVID-19, сопровождающейся гипергликемией с целью улучшения общего гликемического контроля, снижения вариабельности глюкозы и риска тяжелой гипогликемии [30; 144]. Для достижения целевых показателей гликемии наиболее эффективной является непрерывная внутривенная инфузия инсулина, основанная на утвержденных протоколах [17; 123; 129]. Однако большинство из протоколов требуют мониторинга уровня глюкозы каждый час для достижения целевого уровня гликемии и снижения риска гипогликемии, что затруднительно в условиях COVID-19. В настоящее время специально разработанных протоколов инсулинотерапии при COVID-19 нет. Гемодинамически стабильным пациентам с COVID-19, не находящимся на парентеральном питании или высоких дозах ГКС рекомендована инсулинотерапия подкожно в базисном или базис-полусном режиме [30; 51; 133]. Начальная доза



подкожного введения инсулина при смене режима инсулинотерапии соответствует 60–80% инсулина, введенного внутривенно в течение предшествующих 24 часов. Для профилактики развития рикошетной гипергликемии после смены режима инсулинотерапии инсулин ультракороткого действия можно вводить за 1–2 часа до прекращения инфузии, а инсулин длительного действия — за 2–3 часа. Частота определения уровня гликемии определяется режимом инсулинотерапии и питания. При непрерывной инсулинотерапии рекомендовано определение гликемии каждый час, при базисном или базис-болюсном режиме каждые 4–6 часов при парентеральном питании, при обычном питании – каждые 6 часов или перед приемом пищи и на ночь [30; 51; 144]. Несмотря на то, что непрерывный мониторинг имеет преимущества [30], его использование при COVID-19 не всегда желательно. Некоторые устройства мониторинга глюкозы (Dexcom G5, Medtronic Enlite и Guardian) подвергаются воздействию парацетамола, что снижает достоверность результатов [102]. Также на точность измерения интерстициальной глюкозы могут повлиять характерные для COVID-19 гипоксемия и снижение периферической перфузии [144]. Рекомендации по ведению СГ у пациентов с COVID-19 представлены в Таблице 6.

**Таблица 6.** Рекомендации по ведению СГ у пациентов с COVID-19 [122; 124; 164]

	Целевые показатели глюкозы	Клинические особенности/картина		Сахароснижающая терапия	Контроль гликемии
Пациенты в критическом состоянии	7,8–10,0 ммоль/л*	Гемодинамически нестабильный Парентеральное питание Нестабильная потребность в инсулине Терапия ГКС		Непрерывная внутривенная инфузия инсулина	Каждый час
		Гемодинамически стабильный Стабильная потребность в инсулине		Назначение инсулина подкожно в базис-болюсном режиме или только пролонгированный инсулин	Каждые 4–6 часов
Стабильные пациенты	6,1–1,0 ммоль/л **	СД1	Парентеральная поддержка	Назначение пролонгированного инсулина	Каждые 4–6 часов#
		СД2 на ПССП и/или инсулинотерапии	Обычное питание	Назначение инсулина подкожно в базис-болюсном режиме	Перед едой и на ночь#
		СД2 на диетотерапии	Гликемия при поступлении < 10,0 ммоль/л	ИУКД по требованию перед едой или каждые 6 часов #	Перед едой и на ночь или каждые 6 часов#
		Неустановленный СД	Гликемия при поступлении > 10,0 ммоль/л	Назначение инсулина подкожно в базис-болюсном режиме	Перед едой и на ночь#
Примечание – * – 7,8–10,0 ммоль/л – при отсутствии риска выраженной гипогликемии; ** – 6,1–7,8 ммоль/л для стабильных пациентов с легким течением заболевания и предшествующим строгим гликемическим контролем. Гликемия > 7,8 ммоль/л рекомендована для пациентов с высоким риском гипогликемии или с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни. # – рекомендован непрерывный мониторинг уровня глюкозы, если это возможно					

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1. Критерии постановки диагноза**

Диагноз COVID-19 устанавливался на основании клинической картины и результата компьютерной томографии легких при поступлении. Дополнительно проводился тест на SARS-CoV-2 методом ПЦР – положительный результат был получен у 53% пациентов.

Диагноз СД устанавливался на основании  $HbA1c \geq 6,5 \%$  и ГПН  $\geq 7,0$  ммоль/л и/или глюкозы крови при поступлении (ГКПП)  $\geq 11,1$  ммоль/л.

При динамическом наблюдении пациентов в течение 1 года после COVID-19 НУО устанавливались на основании выявленного в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) через 6-8 недель и/или через 1 год после выписки предиабета/СД и/или  $HbA1c > 6,0\%$  через 1 год после выписки.

### **2.2. Изучаемая популяция и дизайн исследования**

Исследование было проведено в 3 этапа: первый этап в дизайне одномоментного сравнительного исследования, второй этап – проспективное сравнительное исследование, третий этап – одномоментное сравнительное исследование. В исследование включены пациенты, соответствующие критериям включения и исключения с диагнозом «COVID-19, осложненная вирусной пневмонией», госпитализированные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, функционировавшем как стационар для пациентов с COVID-19 в соответствии с приказом Минздрава России №397 от 01.05.2020 года. Расчет выборки заранее не проводился. Для решения 6 задачи были дополнительно сформированы группы сравнения из пациентов с впервые выявленным СД2 и здоровых добровольцев, подобранных соответственно количеству, возрасту, полу и ИМТ.

После первичного обследования всех госпитализированных пациентов на основании данных о наличии СД в анамнезе, обследования уровней  $HbA1c$ , ГКПП и ГПН были сформированы 4 группы (в скобках указаны названия, используемые далее):

1. Пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c \leq 6,0\%$  ( $HbA1c \leq 6,0\%$ )
2. Пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c 6,1-6,4\%$  ( $HbA1c 6,1-6,4\%$ )
3. Пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c \geq 6,5\%$  ( $HbA1c \geq 6,5\%$ )
4. Пациенты СД в анамнезе

В проспективное наблюдение были включены 3 группы

1. Пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c \leq 6,0\%$
2. Пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c > 6,0\%$  (объединены пациенты без СД в анамнезе с  $HbA1c 6,1-6,4\%$  и  $HbA1c \geq 6,5\%$ )
3. Пациенты СД в анамнезе

Способ формирования выборки пациентов с COVID-19: сплошной.

Период набора: 01.05.2020 – 05.06.2020гг.

### **Критерии соответствия**

Критерии включения пациентов с COVID-19:

1. мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет;
2. COVID-19 среднетяжелой или тяжелой степени тяжести, осложненная вирусной пневмонией;
3. подписание информированного согласия на участие в исследовании и проведение обследования.

Критерии исключения с COVID-19:

1. беременность или период лактации;
2. прием системных глюкокортикостероидов до госпитализации;
3. химиотерапия и онкологические заболевания в анамнезе в течение последних 6 мес.;
4. тяжелые, известные ранее хронические заболевания.

Для решения 6 задачи и сравнения пациентов с нарушениями УО через 1 год после COVID-19 были 3 группы:

1. здоровые лица (группа контроля)
2. пациенты с впервые выявленным СД2 (группа контроля);

3. пациенты с НУО в течение 1 года после COVID-19 - пациенты с подтвержденным в ходе ПГТТ через 6-8 недель и/или через 1 год после выписки предиабетом/диабетом и/или с  $HbA1c > 6,0\%$ .

Способ формирования выборки групп: произвольный.

Период набора: 01.09.2021 – 01.04.2022гг.

Критерии включения в исследование для группы здоровых лиц:

1. мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет;
2. подписание информированного согласия на участие в исследовании и проведение обследования.

Критериями включения в исследование для группы лиц с впервые выявленным СД2:

1. мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет;
2. выявленный в течение 1 года до включения в исследование СД2;
3. компенсация УО (достигнутый целевой уровень  $HbA1c$ ) на фоне диетотерапии;
4. подписание информированного согласия на участие в исследовании и проведение обследования.

Критерии исключения для группы лиц с впервые выявленным СД и здоровых добровольцев:

1. период беременности и лактации;
2. прием глюкокортикостероидов;
3. любые онкологические заболевания;
4. химиотерапия и онкологические заболевания в анамнезе в течение последних 6 мес.;
5. тяжелые, известные ранее хронические заболевания;
6. наличие любых острых заболеваний либо декомпенсация хронических заболеваний на момент включения в исследование.

На рисунке 5 представлен дизайн исследования.

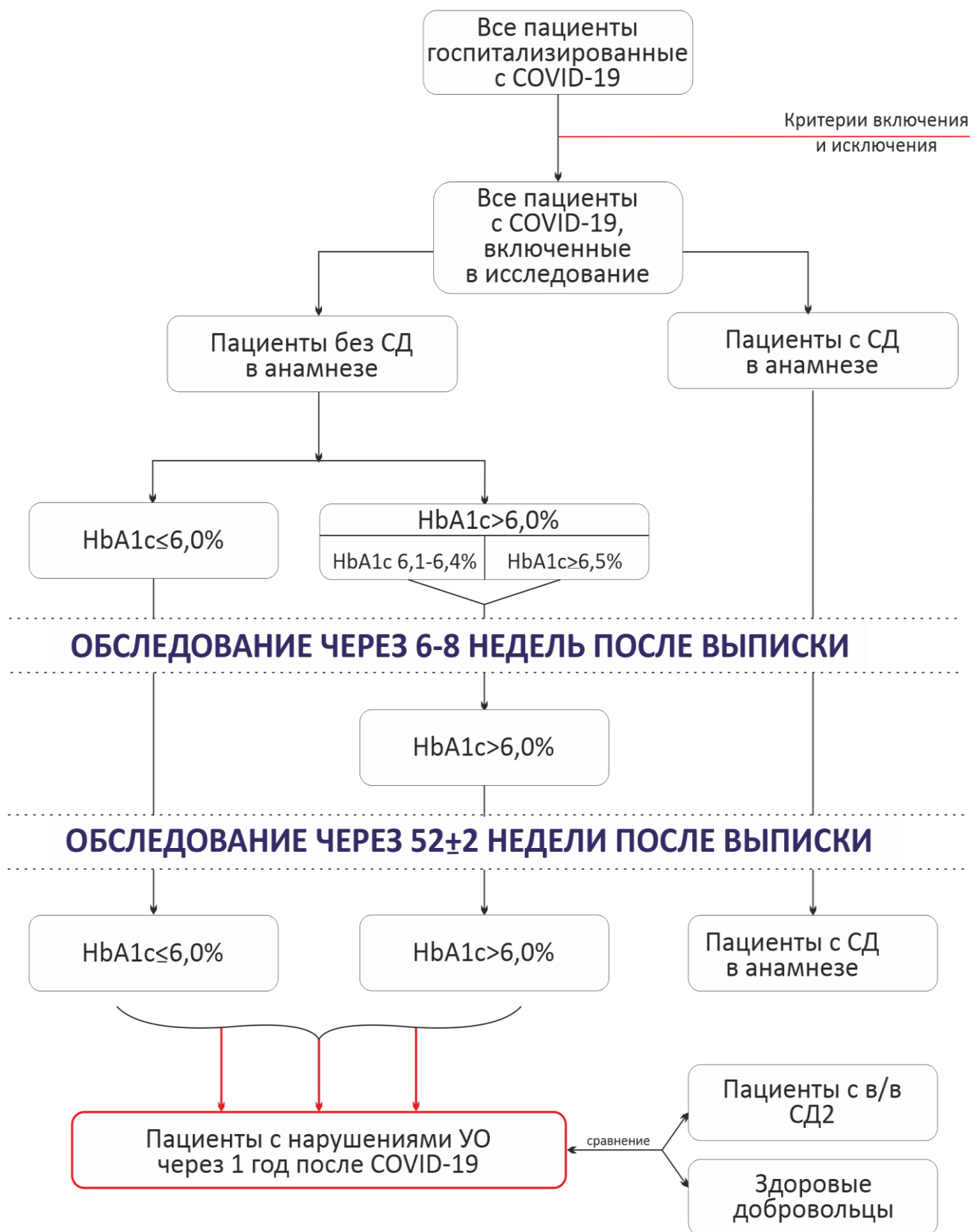


Рисунок 5. Дизайн исследования

### **2.3. Методы обследования пациентов**

Первичное обследование проводилось в условиях “красной зоны”. Проводился сбор жалоб, всех видов анамнеза со слов пациента и по данным представленной медицинской документации (при наличии), у женщин уточнялась возможная беременность. Проводились измерения антропометрических параметров, осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, в том числе для исключения обострения хронических заболеваний. У пациентов с СД в анамнезе дополнительно уточнялась длительность заболевания, терапия на момент поступления, наличие и количество членов семьи/родственников с СД. Соответствие критериям включения в группы сравнения было оценено на основании данных всех видов анамнезов и по результатам первичного обследования пациентов.

Измерение антропометрических показателей включало оценку роста, веса, вычисление ИМТ по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$ .

На каждой из контрольных точек исследования проводился сбор жалоб, измерения антропометрических параметров, уточнялся эпидемиологический анамнез, перенесенные в течение времени наблюдения острые заболевания и/или обострения хронических заболеваний. Уточнялась лекарственная терапия в течение всего периода наблюдения.

#### **Лабораторные и инструментальные методы обследования**

Все лабораторные исследования были проведены на базе биохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. Никанкина Л.В). Дизайн обследования пациентов представлен в Таблицах 7, 8.

Таблица 7. Обследование пациентов, включенных в исследование

Исследуемые группы и показатели/ этапы	Пациенты без СД в анамнезе с HbA1c ≤6,0%	Пациенты без СД в анамнезе с HbA1c>6,0%	Пациенты с СД в анамнезе
<b>I этап. Обследование в острую фазу заболевания</b>  <b>(1 и 2 день госпитализации)</b>	<b>Общеклиническое обследование</b> <b>Определение:</b> - состояния УО (ГПН, ГКПП, HbA1c, КПП) - секрции инсулина (ИРИ, С-пептид, проИРИ, проИРИ/ИРИ, НОМА-%β) - инсулинорезистентности (НОМА-IR) -маркеров тяжести COVID-19 (С-РБ, Д-димер, SpO2, тяжесть течения по NEWS, длительность госпитализации, частота перевода в ОРИТ, летального исхода)		
<b>II этап.</b> <b>Обследование через 6-8 недель после выписки</b>	-	<b>Определение:</b> - состояния УО (ГПН, HbA1c, ПГТТ) - секрции инсулина (ИРИ, С-пептид, НОМА-%β, инсулиногенный индекс) - инсулинорезистентности (НОМА-IR)	-
<b>Обследование через 1 год после выписки</b>	<b>Определение:</b> - состояния УО (ГПН, HbA1c, КПП) - секрции инсулина (ИРИ, С-пептид, проИРИ, проИРИ/ИРИ, НОМА-%β) - инсулинорезистентности (НОМА-IR)  - состояния УО (ПГТТ) - секрции инсулина (инсулиногенный индекс)		
<b>III этап.</b>	Сравнение пациентов с развившимися после перенесенной COVID-19 НУО с группами контроля		

Примечание: ИР – инсулинорезистентность, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ГКПП – глюкоза крови при поступлении, СД1 – сахарный диабет 1 типа, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, ИРИ – иммунореактивный инсулин, проИРИ – проинсулин, проИРИ/ИРИ –проинсулин/инсулиновое соотношение, СРБ– С-реактивный белок, SpO2 – степень насыщения крови кислородом, КПП – конечные продукты гликирования, НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности, НОМА-%β – Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток.



**Таблица 8.** Содержание обследования групп сравнения и пациентов с нарушениями УО через 1 год после COVID-19

Пациенты с впервые выявленным СД2	Здоровые добровольцы	Пациенты с нарушениями УО через 1 год после COVID-19
Определение показателей УО (HbA1c, ГПН) Оценка секреции инсулина (инсулин, С-пептид, НОМА-β, проинсулин, проинсулин/инсулиновое соотношение, инсулиногенный индекс) Оценка маркеров, ассоциированных с ИР и СД2 (адипонектин, бетатрофин, MCP-1, IL-1β, НОМА-IR.		

### Общеклиническое обследование

Проведено при поступлении в стационар.

Биохимическое исследование крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» («Abbott Laboratories», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Референсные интервалы для биохимических показателей крови составляли: АЛТ - 0,0 - 55,0 Ед/л, АСТ - 5,0- 34,0 Ед/л, креатинин – 50 - 98 мкмоль/л, калий – 3,5 – 5,1 ммоль/л, натрий – 136 – 145 ммоль/л, альбумин - 34-48 г/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group):  $СКФ (мл/мин/1.73 м^2) = 186 \times (\text{уровень креатинина плазмы})^{-1.154} \times (\text{возраст [годы]})^{-0.203} \times 0.742$  (для женщин).

### Оценка тяжести течения COVID-19

*Проведена при поступлении в стационар.*

- Маркеры воспаления: СОЭ определялась на гематологическом автоматическом анализаторе «Sysmex ХЕ-210». СРБ, ферритин, IL-6 методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе «Architect c8000» («Abbott Laboratories», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Референсные интервалы составляли: СОЭ – 0-10 мм/час, СРБ – 0.1- 5 мг/л, IL-6 – 0-10 пг/мл.

-Оценка степени насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) проведена с помощью пульсоксиметра «CS Medica MD300C2»

- Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) для оценки объема изменений в паренхиме легких. Использовалась программа Thoracic VCAR на рабочей станции AW Server 3.2. компании General Electric. Пораженные участки паренхимы окрашивались выбранным цветом. Отдельно исключались сосуды, участки консолидации, бронхи и ткани средостения. Автоматически определялся объем пораженной паренхимы и ее процент относительно неизменной ткани легкого, который высчитывался как для всего легкого, так и для каждой его доли. Также оценивались тяжесть течения заболевания по NEWS, длительность госпитализации, частота перевода в ОРИТ, летального исхода.

### **Определение показателей углеводного обмена**

*В острую фазу COVID-19*

*При поступлении в стационар:*

- HbA<sub>1c</sub> (референсные значения 4–6%) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).
- ГПП (референсные значения randomной глюкозы <7,8 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) стандартными наборами фирмы.
- Конечные продукты гликирования (референсные значения 0-33 пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) при помощи стандартного набора G-Biosciences, USA.

*Во второй день госпитализации:*

- ГПН (референсные значения натощак 3,1–6,1 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) стандартными наборами фирмы.

Оценка СГ была проведена на основании [164]:

- 1) уровень глюкозы крови натощак или после еды более 7,8 ммоль/л;
- 2) отсутствие СД в анамнезе;

3)  $HbA1c < 6,5\%$ .

Для оценки СГ у пациентов с СД в анамнезе рассчитаны:

- Среднесуточная глюкоза плазмы (ССГП) по формуле [71]:

$$\text{ССГП (ммоль/л)} = 1,5944 \times HbA1c (\%) - 2,594.$$

- Стресс-индуцированная гликемия (СИГ) – это величина, на которую глюкоза крови при поступлении превышает среднесуточную гликемию, рассчитанную исходя из уровня  $HbA1c$ . СИГ была рассчитана по формуле:

$$\text{СИГ} = \text{ГКПП} - \text{ССГП}.$$

Неблагоприятным уровнем СИГ считается  $> 4,0$  ммоль/л [130].

*Через 1 год после выписки из стационара – во всех группах,  
через 6-8 недель после выписки из стационара – в группе без СД в анамнезе с  $HbA1c > 6,0\%$ :*

- $HbA1c$  (референсные значения 4–6%) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).
- ГПН (референсные значения натощак 3,1–6,1 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) стандартными наборами фирмы.
- ПГТТ. До проведения теста все пациенты были информированы о необходимости на протяжении как минимум трех дней потреблять 150 г углеводов в сутки и соблюдать режим обычной физической активности. Проведению теста предшествовало ночное голодание в течение как минимум 8 часов, последний прием пищи содержал 30/50 г углеводов. После забора крови натощак обследованные пациенты выпивали 75 г глюкозы, растворенных в 250 мл воды. Через 30 и 120 минут от первого забора крови осуществлялся повторный забор крови. В процессе теста не разрешались прием пищи, курение, физическая нагрузка [35].

- Конечные продукты гликирования (референсные значения 0-33 пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) при помощи стандартного набора G-Biosciences, USA.

### **Оценка функционального состояния $\beta$ -клеток:**

*Во второй день госпитализации:*

- Инсулин натощак (референсные значения натощак 2,3–26,4 мЕд/л) определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.
- С-пептид натощак (референсные значения натощак 1,1-4,4 нг/мл) определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.
- Проинсулин натощак (референсные значения 0,51-1,04 мЕд/л) определяли методом иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) при помощи стандартного набора Biovendor, USA.
- Проинсулин/инсулиновое соотношение (референсные значения <4%) было рассчитано по формуле:

$$\frac{\text{проинсулин (мЕд/л)}}{\text{инсулин (мЕд/л)}} \times 100$$

- Оценка функции  $\beta$ -клеток проведена с помощью гомеостатической модели определения функции  $\beta$ -клеток (НОМА-% $\beta$ ) [107]. Индекс НОМА-% $\beta$  рассчитывался в процентном соотношении по формуле:

$$\frac{20 \times \text{Инсулин натощак} \left( \frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right)}{\text{Гликемия натощак} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) - 3,5}$$

*Через 6-8 недель и 1 год после выписки из стационара – в группе без СД в анамнезе с HbA1c > 6,0%:*

- Ранняя фаза секреции инсулина была оценена по инсулиногенному индексу, рассчитанному как соотношение прироста секреции инсулина к приросту гликемии в первые 30 мин ССПН [163]:

$$\frac{(\text{Инс}30 - \text{Инс}0)}{(\text{Глюк}30 - \text{Глюк}0)}$$

### **Анализ инсулинорезистентности**

Выраженность ИР была оценена расчетным методом с использованием гомеостатической модели HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment-Insulin Resistance). Для расчета индекса HOMA-IR применялась формула, предложенная D. Matthews и соавт. в 1985 г. [107]:

$$\text{Инсулин натощак} \left( \frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right) \times \\ \times \text{Гликемия натощак} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) / 22,5.$$

По данным различных исследований в европейских популяциях взрослых пациентов в возрасте 20–79 лет, значения индекса HOMA-IR >2,77 (80-я перцентиль) считаются отрезной точкой для установления факта ИР [67].

### **Определение маркеров, ассоциированных с аутоиммунным повреждением β-клеток и СД1:**

- АТ к GAD (референсные значения 0-10 Ед/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Euroimmun, Germany;

### **Определение маркеров, ассоциированных с ИР и СД2:**

*В группах сравнения и у пациентов с нарушениями УО через 1 год после COVID-19:*

- Адипонектин (референсные значения 8,2–19,1 нг/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора;
- Бетатрофин (референсные значения >0,75 нг/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Aviscera Bioscience, USA);

- МСР-1 (референсные значения 90-180 пг/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Mediagnost, Germany;
- IL-1 $\beta$  (референсные значения 0-5 пг/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA) при помощи стандартного набора Invitrogen, USA.

Измерения проводили по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Измерение оптической плотности для иммуноферментных наборов проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer).

#### **2.4. Этическая экспертиза**

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России одобрил возможность проведения данной научно-исследовательской работы, выписка из протокола № 6 от 30.04.2020 г. Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

#### **2.5. Статистический анализ**

Статистическая обработка данных проводилась совместно с к.м.н. Железняковой А.В. Были использованы Excel Microsoft Office 2013 (Microsoft, США), пакеты прикладных программ StatSoft© STATISTICA 13.3.0 (TIBCO Software Inc., США), IBM SPSS Statistics v23 (IBM, США) для Microsoft® Windows10 и язык программирования R версии 3.4.0 (2017-04-21). При анализе данных использовались следующие параметры изучаемых признаков: для описания количественных признаков – медиана [Me], нижний и верхний квартили [Q1; Q3], в ряде случаев – минимальные и максимальные значения (min; max); для описания качественных признаков – абсолютные и относительные частоты (n, %). Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Сравнение трёх независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Диагностическая ценность проинсулина, различающегося пациентов с нарушениями УО через 1 год после COVID-19 и без, оценивалась при

помощи ROC-анализа с расчетом диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР\_ и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) и их 95% ДИ. Отрезные точки выбирались согласно критерию Юдена. Все полученные результаты в зависимости от их совпадения с результатами клиническо-лабораторных исследований подразделялись на четыре вида:

- Истинно положительный (ИП) результат: при использовании исследуемого показателя, правильность диагноза подтверждена стандартным методом диагностики;
- Истинно отрицательный (ИО) результат: отсутствие заболевания подтверждено как исследуемым методом, так и стандартным методом диагностики;
- Ложноположительный (ЛП) результат: при помощи исследуемого метода выявлено заболевание, но результат не подтвержден стандартным методом;
- Ложноотрицательный (ЛО) результат: заболевание не выявлено исследуемым методом, но выявлено при использовании стандартного метода.

Затем, с использованием интернет-калькулятора <http://statpages.info/ctab2x2> проводилось вычисление операционных характеристик диагностического метода: ДЧ, ДС, ПЦПР и ПЦОР.

- ДЧ – процент ИП пациентов среди всех пациентов с патологией
- ДС – процент ИО пациентов среди всех здоровых пациентов
- ПЦПР – доля ИП пациентов с положительным результатом диагностического теста
- ПЦОР – доля ИО пациентов с отрицательным результатом диагностического теста

Кроме того, было вычислено отношение шансов (ОШ) для выбранных отрезных точек. Для расчёта соответствующих параметров, определенных выше, необходимо представить выборку в виде таблицы сопряженности (Таблица 9).

**Таблица 9.** Таблица сопряженности для расчета параметров информативности исследуемых методов

Результат исследования	Диагноз или стадия заболевания подтверждена стандартным методом		Сумма
	Подтверждено	Нет подтверждено	
Выявлено	a	b	a+b
Не выявлено	c	d	c+d
Сумма	a+c	b+d	a+b+c+d=n

a – ИП, b – ЛП, c – ИО, d – ЛО;

Для расчета ДЧ использовалась следующая формула:

$$\text{ДЧ} = a/(a+c) \cdot 100\%$$

Для расчета ДС использовалась следующая формула:

$$\text{ДС} = d/(b+d) \cdot 100\%$$

Для расчета ПЦПР использовалась следующая формула:

$$\text{ПЦПР} = a/(a+b) \cdot 100\%$$

Для расчета ПЦОР использовалась следующая формула:

$$\text{ПЦОР} = d/(c+d) \cdot 100\%$$

Для расчета ОШ использовалась следующая формула:

$$\text{ОШ} = (a/b)/(c/d)$$

Прогностические ценности рассчитывались с поправкой на частоту выявления нарушений УО в ходе ПГТТ и общего количества пациентов с нарушениями УО через 1 год после COVID-19 по формулам:

$$\text{ПЦПР} = \frac{\text{чувствительность} \times \text{частота}}{(\text{чувствительность} \times \text{частота}) + (1 - \text{специфичность}) \times (1 - \text{частота})}$$

$$\text{ПЦОР} = \frac{\text{чувствительность} \times \text{частота}}{(1 - \text{чувствительность}) \times \text{частота} + \text{специфичность} \times (1 - \text{частота})}$$

Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ( $p < 0,05$ ). Для нивелирования проблем множественных сравнений применялась



поправка Бонферрони. После применения поправки, значения  $p$  в диапазоне между рассчитанными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Результаты первого этапа исследования в острую фазу COVID-19

##### 3.1.1. Клиническая характеристика обследованных лиц и сравнение групп в острую фазу COVID-19

После применения критериев соответствия из госпитализированных 194 пациентов в первый этап исследования в острую фазу COVID-19 включено 155. Медиана возраста составила 59 лет [47;72], соотношение мужчин/женщин (%) - 49,4/50,6, ИМТ – 28,9 кг/м<sup>2</sup> [25,4;32,9]. Пациенты были госпитализированы на 6-10 день от начала появления первых симптомов заболевания, в связи с ухудшением состояния. У всех пациентов в дебюте заболевания отмечалось повышение температуры до фебрильных значений. Структура сопутствующей патологии представлена следующими заболеваниями: ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) – (33,5%), АГ – (41,4%), ишемическая болезнь сердца – (8,3%), при этом 7 пациентов (4,46%) имели перенесенный ОИМ в анамнезе, 5 (3,2%) вмешательства на коронарных артериях, 6 (3,8%) – ОНМК; онкологические заболевания – (3,8%), заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма и др.) - у (8,3%) больных. У всех пациентов при поступлении по результатам лабораторного обследования исключена анемия, почечная и печеночная недостаточности. На момент поступления 13% получали антибиотикотерапию, 26% - терапию умифеновиром, 80% пациентов использовали жаропонижающие средства в умеренном количестве (не более 2000 мг парацетамола в сутки).

В группу пациентов с СД в анамнезе вошли 26 человек (16,7%). Из них у 25 пациентов был СД 2 типа, у одного – СД 1 типа, длительность СД составляла 11 лет [5; 22]. Пациенты получали следующую сахароснижающую терапию:

- Инсулиноterapia – 8 (17,3%)
- ПСМ – 2 (4,3%)
- Бигуаниды – 31 (67,3%)
- Ингибиторы ДПП-4 – 21 (45,6%)

- Агонисты ГПП-1 – 8 (17,3%)
- Ингибиторы НГЛТ-2 – 13 (28,2%)
- Диетотерапия – 4 (8,7%)

В группы без анамнеза СД включено 129 пациентов (83,3%): HbA1c  $\leq 6,0\%$  - 66 пациентов, HbA1c 6,1-6,4% - 36 пациентов, HbA1c  $\geq 6,5\%$  - 27 пациентов.

Сравнительная характеристика пациентов в острую фазу COVID-19 представлена в Таблице 10.

**Таблица 10.** Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Пациенты без анамнеза СД			Пациенты с анамнезом СД (n= 26)	Критерий Крускала-Уоллиса, Манн-Уитни, <i>p</i>
	HbA1c $\leq 6,0\%$ , (n= 66)	HbA1c 6,1-6,4%, (n= 36)	HbA1c $\geq 6,5\%$ , (n= 27)		
Пол, м/ж (%)	42/24, (64/36)	13/23, (36/64)	14/13, (52/48)	8/18, (31/69)	0,019
Возраст, лет	51 [42; 62]	63 [54,7; 75,5]	69 [49,5; 79,5]	66,5 [60; 71,7]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,123 p <sub>2-4</sub> =0,111 p <sub>3-4</sub> =0,058
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,5 [24,5; 30,4]	29,9 [24,7; 34]	29,6 [25,7; 34,6]	30,8 [28; 35,5]	0,082

Примечание: Количественные параметры представлены в виде медианы и межквартильного диапазона [Q1; Q3]. \*Качественные параметры представлены в виде долей. Сравнение качественных параметров проводилось при помощи критерия Пирсона  $\chi^2$ .

Поправка на множественность сравнений методом Бонферрони, уровнем статистической значимости считался  $p < 0,008$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. ИМТ – индекс массы тела.

Группы были сопоставимы по полу и ИМТ, пациенты с HbA1c  $\leq 6,0\%$  были значимо моложе пациентов других групп.

### 3.1.2. Состояние углеводного обмена в острую фазу COVID-19

В результате сбора анамнеза и лабораторного обследования распределение пациентов по состоянию УО составило: 26 пациентов (16,7%) с СД в анамнезе, впервые выявленный СД был установлен у 8 пациентов (5,2%) на основании  $HbA1c \geq 6,5\%$  и ГПН и/или ГКПП. У 63 пациентов (35,3%) был выявлен повышенный  $HbA1c > 6,0\%$  при нормальных показателях гликемии.

В группе пациентов без СД в анамнезе с  $HbA1c \leq 6,0\%$  ( $n=66$ ) показатели ГПН и ГКПП не превышали значений, соответствующих диагностическим критериям СД, т.е. у (42,6%) всех госпитализированных пациентов нарушения УО выявлены не были. В группе пациентов без СД в анамнезе с  $HbA1c$  6,1-6,4% ( $n=36$ ) у всех пациентов за исключением 1 человека, показатели ГПН и ГКПП не превышали значений, соответствующих диагностическим критериям СД. Однако, учитывая пограничный уровень  $HbA1c$ , соответствующий высокому риску СД, мы не смогли однозначно классифицировать состояние УО этого пациента. В группе пациентов без СД в анамнезе с уровнем  $HbA1c \geq 6,5\%$  ( $n=27$ ) у 8 (5,2%) пациентов отмечалось повышение или ГПН  $\geq 7,0$  ммоль/л, и/или ГКПП  $\geq 11,1$  ммоль/л, что в сочетании с  $HbA1c \geq 6,5\%$  позволило поставить диагноз «впервые выявленного» СД2. Таким образом, у 35,3% был выявлен повышенный  $HbA1c > 6,0\%$  при нормальных показателях ГПН и ГКПП, что затруднило верификацию состояния УО.

Показатели состояния УО исследованных групп в острую фазу COVID-19 представлены в Таблице 11.

**Таблица 11.** Состояние УО пациентов в острую фазу COVID-19

Показатели	Пациенты без анамнеза СД			Пациенты с анамнезом СД ( $n=26$ )	<i>Критерий Краскела-Уоллиса/критерий Манна-Уитни</i>
	$HbA1c \leq 6,0\%$ , ( $n=66$ )	$HbA1c$ 6,1-6,4%, ( $n=36$ )	$HbA1c \geq 6,5\%$ , ( $n=27$ )		
<b><math>HbA1c</math>, %</b>	5,8 [5,7;5,9]	6,3 [6,2; 6,4]	6,7 [6,5; 7,0]	8,3 [7,5; 9,4]	<b>&lt;0,001</b> <b><math>p_{1-2}=0,001</math></b> <b><math>p_{1-3}=0,001</math></b> <b><math>p_{1-4}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,812</math></b>

					<b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,001</b>
<b>ГПН, ммоль/л</b>	5,01 [4,8; 5,3]	5,31 [5,05;5,85]	5,46 [5,05;6,3]	8,45 [7,7; 10,6]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,432 p <sub>1-3</sub> =0,012 <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,682 <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>
<b>ГКПП, ммоль/л</b>	5,75 [5,4; 6,3]	6,44 [5,92; 6,93]	6,5 [5,85;7,56]	10,8 [8,97; 12,84]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,812 <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>
<b>КПГ, пг/мл</b>	98,9 [78,9;154,4]	123,6 [84,6;170,9]	100,8 [78,1;163,4]	132,6 [84,35;165,2]	0,469

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона [Q1; Q3]. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделено статистически значимое значение  $p$  после применения поправки Бонферрони. уровнем статистической значимости считался  $p=0,002$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. HbA1c – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ГКПП – глюкоза крови при поступлении, КПГ- конечные продукты гликирования.

Пациенты закономерно различались по уровню HbA1c. Наиболее высокие уровни ГКПП и ГПН ожидаемо наблюдались у пациентов с СД в анамнезе. Уровень КПГ между группами значимо не различался.

Пациентам с впервые выявленным СД были даны рекомендации по модификации образа жизни, назначена сахароснижающая терапия, поэтому данные пациенты были исключены из дальнейшего наблюдения. Оценка стрессовой гипергликемии проводилась в соответствии с критериями ADA [49]. Для оценки СГ у пациентов с СД в анамнезе использовались показатели ССГП, СИГ. СГ среди всех обследованных пациентов выявлено не было.

### 3.1.3. Характеристика терапии глюкокортикостероидами в острую фазу COVID-19

С учетом прямого влияния на УО, проанализирована терапия ГКС за время стационарного лечения (Табл.12). Терапию ГКС получали 24 пациента (14,7%).

**Таблица 12.** Терапия ГКС в острую фазу COVID-19

Показатели	Пациенты без анамнеза СД			Пациенты с анамнезом СД (n= 26)
	HbA1c ≤ 6,0%, (n= 66)	HbA1c 6,1-6,4%, (n= 36)	HbA1c ≥ 6,5%, (n= 27)	
Терапия ГКС, n (%)	4 (5,6)	11 (28,9)	8 (28,5)	1 (3,8)
Дексаметазон/ метилпреднизолон, n (%)	0/4	5/7	4/4	0/1
Средняя суточная доза дексаметазона в таб., мг (min, max)	-	10 (8;12)	9 (4;16)	-
Средняя суточная доза Метилпреднизолона в таб. и/или в/в, мг (min, max)	49 (30;125)	108 (60;240)	130 (30;250)	125 (1 пациент)
Средняя продолжительность терапии, дни	5 (2;8)	3 (2;5)	4 (1;10)	5
Примечание: ГКС- глюкокортикостероиды				

Так как терапия ГКС была инициирована после проведения лабораторного обследования, была проведена оценка влияния терапии ГКС на показатели УО в динамике – результаты описаны в разделе проспективной части исследования.

### 3.1.4 Течение COVID-19 в исследуемых группах

Оценка течения COVID-19 в исследуемых группах проводилась на основании оценки клинического течения заболевания (тяжесть состояния по шкале NEWS, длительность госпитализации, частотой перевода в ОРИТ и летальных исходов) и показателей лабораторно-инструментального обследования (SpO<sub>2</sub>, С-РБ, %КТ, IL-6) (Таблица 13).

Таблица 13. Показатели тяжести течения COVID-19

Показатели	Пациенты без анамнеза СД			Пациенты с анамнезом СД (n= 26)	Критерий Краскела-Уоллиса/критерий Манна-Уитни
	HbA1c ≤ 6,0%, (n= 66)	HbA1 6,1-6,4%, (n= 36)	HbA1c ≥ 6,5%, (n= 27)		
Тяжесть состояния по шкале NEWS	4 [2; 5,5]	4 [2; 7]	6 [3; 7]	5,5 [2; 5]	0,054
Длительность госпитализации, дней	12[11; 14]	14 [11; 16]	15 [13; 18,5]	11,5 [11; 14]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,055 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>1-4</sub> =0,717 p <sub>2-3</sub> =0,055 p <sub>2-4</sub> =0,233 <b>p<sub>3-4</sub>=0,004</b>
Пациенты, переведенные в ОРИТ, n (%)	0 (0%)	4 (11%)	8 (30%)	4 (15%)	0,123
SpO <sub>2</sub> , %	95 [94; 97]	95,5 [94; 97]	94,5 [92; 96,25]	93,5 [93; 96]	<b>0,018</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,043</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,004</b> p <sub>1-4</sub> =0,590 p <sub>2-3</sub> =0,352 p <sub>2-4</sub> =0,262 p <sub>3-4</sub> =0,056
С-РБ, мг/л	45,2 [18,7; 87,4]	58,45 [30,8; 125]	162,75 [41,3; 196,6]	91,35 [51,9; 177,3]	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,278 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,005</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,009</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,001</b>
%КТ	48 [36; 60]	44 [32; 64]	60 [48; 72,0]	58 [44; 64]	<b>0,035</b> p <sub>1-2</sub> =0,852 <b>p<sub>1-3</sub>=0,011</b> p <sub>1-4</sub> =0,162 <b>p<sub>2-3</sub>=0,014</b> p <sub>2-4</sub> =0,158 p <sub>3-4</sub> =0,328
IL-6, пг/мл	9,57 [4; 36,9]	13,2 [4,95; 46,4]	44,8 [19; 78,6]	48,47 [12,4; 38,7]	0,032 p <sub>1-2</sub> =0,521 p <sub>1-3</sub> =0,005 p <sub>1-4</sub> =0,133 p <sub>2-3</sub> =0,041 p <sub>2-4</sub> =0,404 p <sub>3-4</sub> =0,259
Умерло, n (%)	0 (0%)	1 (3%)	2 (7%)	0(0%)	0,114*

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3].  
\*Для качественных признаков абсолютные и относительные частоты (n, %). Сравнение качественных параметров проводилось при помощи критерия Пирсона  $\chi^2$ .

Применена поправка Бонферрони.

Полужирным выделено статистически значимое значение p после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался  $p=0,001$ . Значения p в диапазоне между 0,001 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. %КТ – % поражения легочной ткани при компьютерной томографии, SpO2 – уровень сатурации крови кислородом, СРБ – С реактивный белок, IL-6 – интерлейкин-6.

Среди исследуемых групп пациенты с  $HbA1c \geq 6,5\%$  и без СД составили наиболее тяжелую когорту пациентов по тяжести и клиническим исходам COVID-19: в данных группах отмечена бо́льшая продолжительность госпитализации, уровень С-РБ, процент поражения легочной ткани по КТ и меньшая SpO2. Частота перевода в ОРИТ и летального исхода также в группе с  $HbA1c \geq 6,5\%$  была наиболее высокой.

### 3.1.5 Анализ секреции инсулина и инсулинорезистентности

Лабораторные показатели базальной секреции инсулина и ИР представлены в Таблице 14.

**Таблица 14.** Маркеры секреции инсулина и инсулинорезистентности в острую фазу COVID-19

Показатели	Пациенты без анамнеза СД			Пациенты с анамнезом СД (n= 26)	<i>Критерий Краскела-Уоллиса/критерий Манна-Уитни</i>
	$HbA1c \leq 6,0\%$ , (n= 66)	$HbA1c 6,1-6,4\%$ , (n= 36)	$HbA1c \geq 6,5\%$ , (n= 27)		
<b>Инсулин, мЕд/л</b>	10,64 [6,88; 15,75]	13,68 [9,24; 18,97]	11,13 [8,46; 15,89]	12,47 [6,31; 16,73]	0,938
<b>С-пептид, нг/мл</b>	2,8 [2,20; 3,68]	3,6 [2,93; 4,34]	4,39 [3,26; 5,23]	3,02 [2,38; 6,09]	<b>&lt;0,001</b> $p_{1-2}=0,004$ <b><math>p_{1-3}=0,002</math></b> $p_{1-4}=0,621$ $p_{2-3}=0,643$ $p_{2-4}=0,219$ $p_{3-4}=0,128$
<b>Проинсулин, мЕд/л</b>	0,91 [0,72; 1,32]	1,50 [1,07; 2,74]	1,78 [0,87; 2,96]	-	<b>&lt;0,001</b> $p_{1-3}=0,004$



					<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-2</sub>=0,805</b>
<b>Проинсулин/инсулинное соотношение, %</b>	11,1 [9,2; 15,3]	13,1 [10,0; 19,8]	14,6 [12,5; 17,1]	-	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,004</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,805</b>
<b>НОМА-IR</b>	2,44 [1,51; 3,47]	2,78 [1,89; 3,50]	3,8 [2,10; 5,16]	4,39 [2,43; 6,19]	<b>&lt;0,002</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,396</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,017</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,006</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,052</b>
<b>НОМА-%β</b>	129,9 [110,87; 162,24]	131,5 [105,23; 182,89]	152,00 [106,34; 215,75]	87,2 [47,45; 108,68]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,916</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,014</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,009</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3].

Применена поправка Бонферрони.

Полужирным выделено статистически значимое значение  $p$  после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался  $p=0,002$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция, НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности, НОМА-%β - Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток.

У пациентов с  $HbA1c \geq 6,5\%$  отмечена наиболее выраженная ИР сопоставимая с пациентами с анамнезом СД. При этом, среди пациентов без анамнеза СД, секреция инсулина в острую фазу COVID-19 в данной группе была наиболее высокой. Уровни С-пептида, НОМА-β, проинсулина и проинсулин/инсулинового соотношения были значимо выше среди пациентов с  $HbA1c \geq 6,5\%$ , по сравнению с группой  $HbA1c \leq 6,0\%$ .

Корреляционный анализ маркеров течения COVID-19, показателей секреции инсулина и ИР в острую фазу COVID-19 по всей выборке выявил слабую положительную корреляцию уровня проинсулина с продолжительностью госпитализации ( $r = 0,231$ ,  $p=0,013$ ).

### 3.2. Результаты динамического наблюдения пациентов после COVID-19

Во второй части исследования из 155 пациентов, исходно включенных в исследование, проведено проспективное наблюдение 78 пациентов, 77 пациентов были потеряны для наблюдения.

У части пациентов, не имевших возможность приехать на повторное обследование, и у всех пациентов, включенных в обследование через 1 год, проведена оценка состояния пациентов после выздоровления COVID-19 (n=116). Анализ данных проведен на основе анкеты, разработанной по принципу опросника C19-YRS национальной службы здравоохранения Великобритании (National Health Service, NHS) [43]. Сбор данных пациентов, не приехавших на обследование, проводился путем телефонного разговора. Результаты опроса представлены в Таблице 15.

**Таблица 15.** Результаты анкетирования пациентов для оценки состояния пациентов после выздоровления COVID-19

Симптомы постковидного синдрома	%	Симптомы постковидного синдрома	%
нарушение сна	92,2	быстрая утомляемость	34,5
меньшая выносливость при физической активности	71,5	снижение памяти	27,6
снижение концентрации/ внимания	42,2	обращения к врачу за последний год	16,4
частая головная боль	43,9	боли в грудной клетке	15,5
тревога	37,9	выпадение волос	16,4
пониженное настроение	14,6	одышка	11,2
ухудшение зрения	12,1	повышение температуры	0,8

#### 3.2.1. Клиническая характеристика групп при динамическом наблюдении

Основные клиничко-демографические характеристики пациентов при обследовании через 1 год после выписки представлены в Таблице 16.

**Таблица 16.** Основные характеристики пациентов, включенных в исследование через 1 год после выписки.

Показатели		Пациенты без анамнеза СД		Ранее установленный СД (n= 9)	<i>p, критерий Краскела-Уоллиса/ критерий Манна-Уитни</i>
		HbA1c ≤6,0% (n= 33)	HbA1c > 6,0% (n= 36)		
Пол, количество (%)	М.	20 (61,6%)	12 (33,3%)	3 (33,3%)	0,661
	Ж.	13 (39,4%)	24 (66,7%)	6 (66,7%)	
Возраст, лет		49 [42; 56]	62 [54; 70]	66 [63; 71]	p=0,040 p <sub>1-2</sub> =0,648 p <sub>1-3</sub> =0,012 p <sub>2-3</sub> =0,028
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		27,5 [24,5; 30,6]	30,1 [26,1; 33,9]	29,1 [26,7; 31,1]	0,189

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3].

Сравнение качественных показателей выполнено с использованием критерия хи-квадрат

Поправка на множественность сравнений методом Бонферрони.

Уровнем статистической значимости считался  $p=0,01$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,01 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

Полужирным выделено статистически значимое значение  $p$  после применения поправки. ИМТ – индекс массы тела.

При сравнении групп различий по полу и ИМТ не выявлено. На уровне статистической тенденции группы различались по возрасту.

Терапия пациентов с предшествующим анамнезом СД за год после выздоровления COVID-19 не изменилась. У всех пациентов, обследованных через 1 год после выписки, отсутствовала динамика ИМТ за период наблюдения.

### 3.2.2 Состояние углеводного обмена у пациентов с COVID-19 в течение 1 года после выписки из стационара

Пациенты с исходным HbA1c>6,0% с целью уточнения состояния УО и верификации диагноза в ранний период после выздоровления (через 6-8 недель после выписки) дообследованы в ходе ПГТТ (рис.6). Показатели УО пациентов с

HbA1c>6,0% через 6-8 недель после выписки представлены в Таблице 17.

**Таблица 17.** Состояние углеводного обмена у пациентов с COVID-19 и HbA1c>6,0% в острую фазу заболевания и в динамике через 6-8 недель после выписки (n=22)

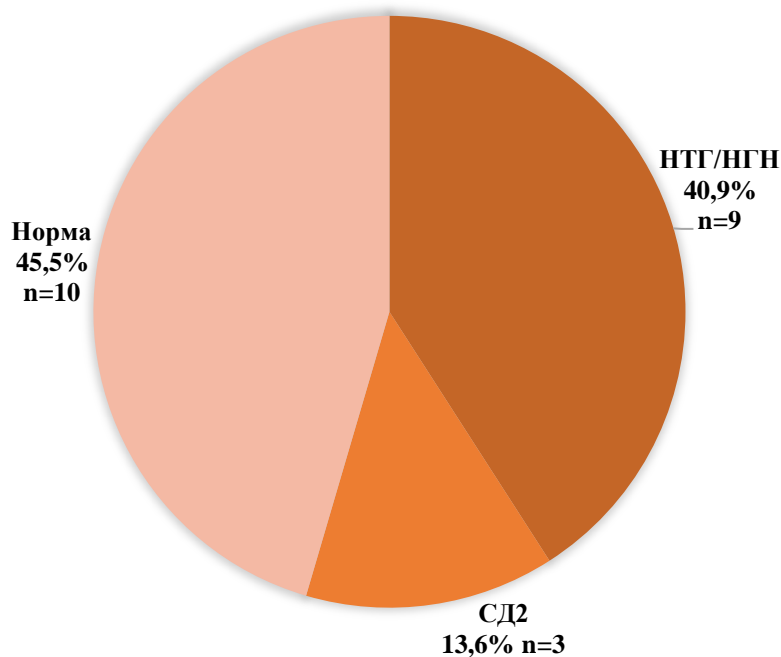
Показатель	Острая фаза COVID-19	6-8 недель после выписки	<i>p, критерий Уилкоксона</i>
<b>HbA1c, %</b>	6,42 [6,23; 6,51]	5,7 [5,4; 6,4]	<b>0,002</b>
<b>ГПН, ммоль/л</b>	5,44 [5,04; 6,0]	5,1 [4,65; 5,91]	<b>0,001</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3].

Применен анализ Уилкоксона. Применена поправка Бонферрони.

Полужирным выделено статистически значимое значение *p* после применения поправки Бонферрони.

Уровнем статистической значимости считался *p*=0,0125. Значения *p* в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. HbA1c – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак.



**Рисунок 6.** Результаты ПГТТ через 6-8 недель после выписки у пациентов с исходным HbA1c>6,0% (n=22)

Примечание: НТГ- нарушенная толерантность к глюкозе, НГН - нарушенная гликемия натощак, СД2 – сахарный диабет 2 типа.

В ходе ПГТТ у 9 пациентов выявлены предиабетические нарушения УО – нарушенная гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). Уровень HbA1c у этих пациентов был в пределах нормальных значений ( $<6,0\%$ ). Трем пациентам установлен диагноз СД на основании результатов ПГТТ и повышенного HbA1c – 1 пациент с HbA1c  $6,7\%$ , 1 пациент – с HbA1c  $6,1\%$ . Пациентам даны рекомендации по модификации образа жизни, медикаментозная терапия на момент обследования не требовалась. У 10 пациентов не отмечено НУО. Пациенты с впервые выявленным СД были исключены из дальнейшего наблюдения. Дальнейшая оценка показателей проведена в остальных группах проведена через 12 месяцев (Таблица 18).

**Таблица 18.** Сравнение показателей УО пациентов, включенных в исследование через 12 месяцев после выписки (n=78)

Показатели	Пациенты без анамнеза СД		Ранее установленный СД (n= 9)	<i>p, критерий Краскела-Уоллиса/критерий Манна-Уитни</i>
	HbA1c $<6,0\%$ (n= 33)	HbA1c $\geq 6,0\%$ (n= 36)		
<b>HbA1c через 1 год, %</b>	5,5 [5,3; 5,7]	6,1 [5,8; 6,3]	7,8 [5,9;8,1]	<b>0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,006</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>
<b>ГПН через 1 год, ммоль/л</b>	5,28 [5,08; 5,71]	5,33 [4,86; 5,74]	5,81 [5,53;10,65]	0,055

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Поправка на множественность сравнений методом Бонферрони. Для Критерия Манн-Уитни уровнем статистической значимости считался  $p=0,02$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,02 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. HbA1c – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак.

При обследовании через 12 месяцев уровень HbA1c лиц с СД в анамнезе закономерно превышал значения обеих групп пациентов без СД в анамнезе. Различий по уровням ГПН между группами не выявлено. Сравнение состояния УО пациентов в динамике представлено в Таблице 19.

**Таблица 19.** Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с COVID-19 в острую фазу заболевания и через 1 год после выписки

Группа	Острая фаза COVID-19	1 год после выписки	<i>p, критерий Уилкоксона</i>
<b>НbA1c, %</b>			
<b>НbA1c&lt;6,0% (n= 33)</b>	5,8 [5,7; 5,9]	5,50 [5,3; 5,7]	<b>0,002</b>
<b>НbA1c≥ 6,0% (n= 36)</b>	6,4 [6,2; 6,5]	6,1 [5,8; 6,4]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ранее установленный СД (n= 9)</b>	8,2 [7,6; 8,5]	7,8 [5,9; 8,1]	0,028
<b>Глюкоза натощак, ммоль/л</b>			
<b>НbA1c&lt;6,0% (n= 33)</b>	5,12 [4,72; 5,48]	5,27 [5,07; 5,71]	0,175
<b>НbA1c≥ 6,0% (n= 36)</b>	5,38 [5,00; 6,02]	5,34 [4,87; 5,72]	0,383
<b>Ранее установленный СД (n= 9)</b>	7,45 [5,61; 11,55]	5,68 [5,21; 10,65]	<b>0,003</b>
<b>КПГ, пг/мл</b>			
<b>НbA1c&lt;6,0% (n= 33)</b>	134,20 [81,50; 174,30]	24,40 [20,26; 28,47]	<b>&lt;0,001</b>
<b>НbA1c≥ 6,0% (n= 36)</b>	123,60 [81,40; 176,50]	35,07 [31,35; 43,29]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ранее установленный СД (n= 9)</b>	172,80 [84,70; 225,30]	24,70 [22,94; 28,56]	<b>0,008</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3].

Применен анализ Уилкоксона. Применена поправка Бонферрони.

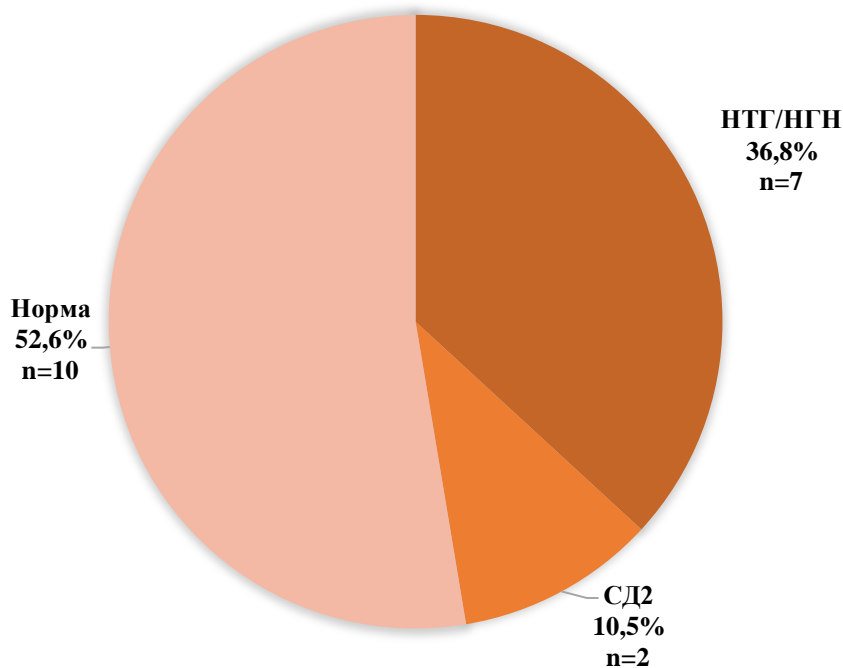
Полужирным выделено статистически значимое значение *p* после применения поправки Бонферрони.

Уровнем статистической значимости считался *p*=0,005. Значения *p* в диапазоне между 0,005 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. КПГ- конечные продукты гликирования.

НbA1c значимо снизился в обеих группах пациентов без СД в анамнезе. Снижение НbA1c наблюдалось и в группе с предшествующим СД – на уровне статистической тенденции. У пациентов с СД в анамнезе определялось значимое снижение глюкозы натощак по сравнению с исходными значениями. Значимое снижение КПГ наблюдалось во всех группах.

С целью исключения влияния ГКС на состояние УО проведен корреляционный анализ терапии ГКС с показателями УО через 1 год (HbA1c, ГПН, ГКПП) – значимых ассоциаций не выявлено.

Пациентам с HbA1c>6,0%, обследованным через 6-8 недель, через 1 год повторно проведен ПГТТ (n=18) (рис.7).

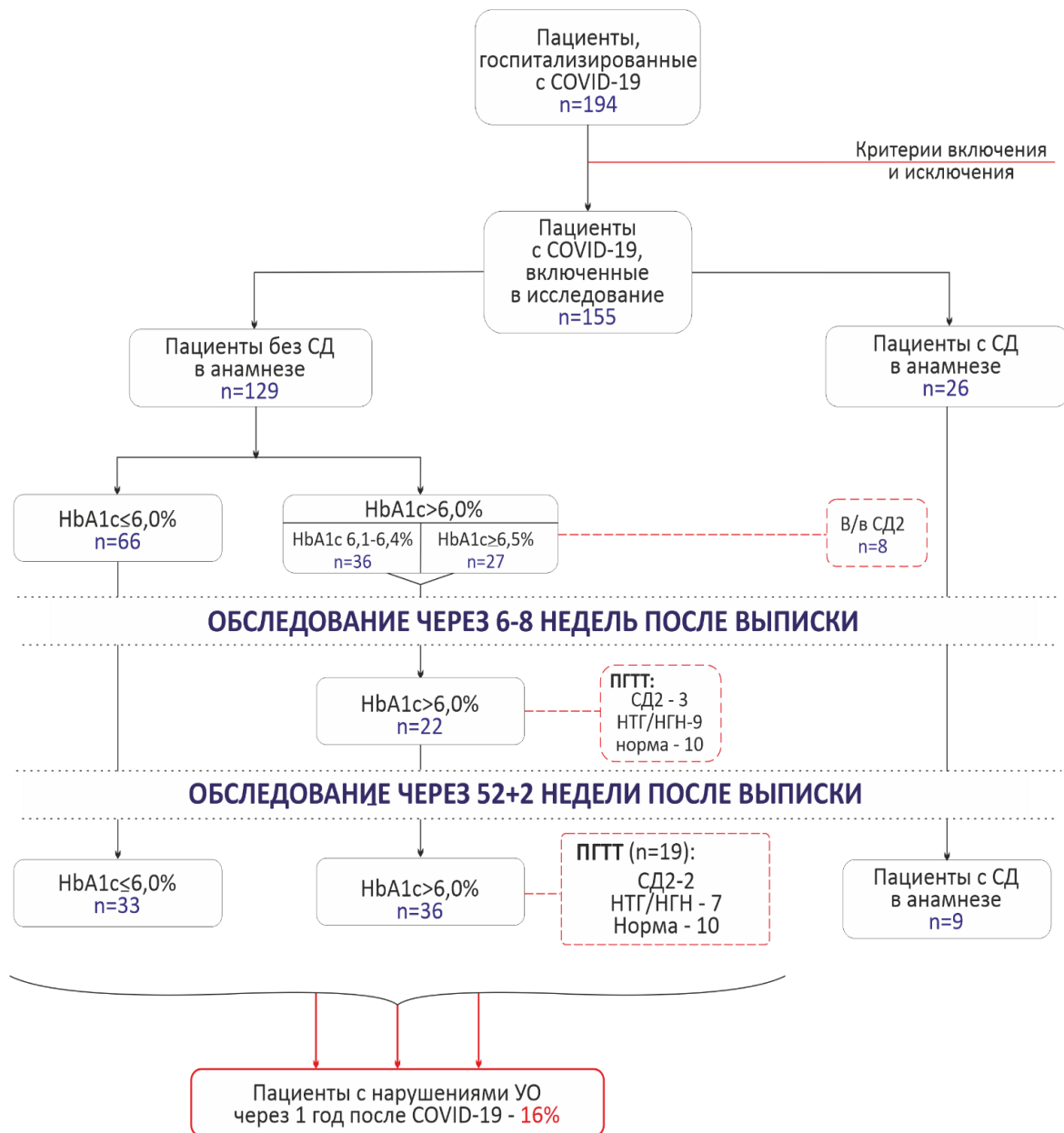


**Рисунок 7.** Результаты ПГТТ через 1 год после выписки у пациентов с исходным HbA1c>6,0% (n=19).

Примечание: НТГ- нарушенная толерантность к глюкозе, НГН - нарушенная гликемия натощак, СД2 – сахарный диабет 2 типа.

У двух пациентов с выявленными через 6-8 недель предиабетическими НУО через год диагностирован СД. У двух пациентов без НУО через 6-8 недель через год выявлено НТГ. Результаты ПГТТ других двух пациентов улучшились: предиабетические НУО через 1 год регрессировали. При сопоставлении результатов ПГТТ и HbA1c, у большинства уровень HbA1c соответствовал диагнозу по ПГТТ.

Итоговая характеристика состояния УО в острую фазу COVID-19 и в динамике после выписки представлена на Рисунке 8. В течение 1 года после выписки НУО (предиабет, СД по данным ПГТТ через 6-8 недель или 1 год после выписки и/или  $HbA1c > 6,0\%$  через 1 год) – у 19 пациентов, что составляет 15,7% ( $\approx 16\%$ , 95% ДИ: 9,7%-27,4%) от всех пациентов без предшествующего СД. Частота развития СД2 составила 3,8% ( $\approx 4\%$ , 95% ДИ: 1,4%-9,4%) от всех пациентов без предшествующего СД. При сравнении уровня  $HbA1c$  в острую фазу и через 1 год ( $n=78$ ) установлено транзиторное повышение  $HbA1c > 6,0\%$  у 59 пациентов (76%).



**Рисунок 8.** Состояние углеводного обмена в острую фазу COVID-19 и в динамике после выписки



### 3.2.3. Характеристика секреции $\beta$ -клеток в течение 1 года после ВЫПИСКИ

Оценка базальной секреции инсулина проведена через 1 год во всех группах. В группе с  $HbA1c > 6,0\%$  через 6-8 недель и 1 год после выписки дополнительно оценена первая фаза секреции инсулина в ходе ПГТТ (Таблица 20).

**Таблица 20.** Секреция  $\beta$  -клеток лиц с  $HbA1c > 6,0\%$  без СД в анамнезе в динамике через 6-8 недель после выписки из стационара (n=22)

Показатель	Острая фаза COVID-19	6-8 недель после выписки	p, Критерий Уилкоксона
С-пептид	4,05 [3,16; 5,45]	2,77 [2,56; 3,68]	<b>&lt;0,001</b>
ИРИ	12,33 [8,67; 18,81]	12,98 [9,5; 19,76]	0,603
НОМА- $\% \beta$	112,55 [98,73; 159,27]	138,5 [104,31; 187,32]	0,280
НОМА-IR	4,04 [3,15; 5,11]	3,2 [2,1; 4,8]	0,156

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен ранговый дисперсионный анализ Уилкоксона. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделено статистически значимое значение p после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался  $p=0,006$ . Значения p в диапазоне между 0,006 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

В динамике через 6-8 недель после выписки отмечено значимое снижение С-пептида по сравнению с данными в острую фазу, при этом различий в уровнях других показателей не получено.

Сравнительная характеристика показателей секреции инсулина исходно и через 1 год представлена в Таблице 21.

**Таблица 21.** Сравнительная характеристика показателей секреции инсулина в острую фазу заболевания и через 1 год (n=78)

Группа	Острая фаза COVID-19	Через 1 год после выписки	p, критерий Уилкоксона
<b>С-пептид, нг/мл</b>			
<b><math>HbA1c \leq 6,0\%</math> (n= 33)</b>	2,83 [2,33; 3,75]	2,38 [1,77; 3,32]	<b>0,008</b>
<b><math>HbA1c &gt; 6,0\%</math> (n= 36)</b>	4,05 [3,16; 5,45]	2,87 [2,44; 3,82]	<b>0,001</b>

Ранее установленный СД (n= 9)	2,10 [1,65; 2,80]	1,53 [1,11; 2,04]	0,021
<b>Инсулин, мЕд/л</b>			
<b>HbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	10,64 [7,81; 16,93]	10,26 [8,01; 13,76]	0,421
<b>HbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	12,34 [8,65; 18,81]	12,60 [8,09; 15,60]	0,992
Ранее установленный СД (n= 9)	12,54 [8,45; 16,73]	7,91 [2,94; 13,01]	0,037
<b>НОМА-%β</b>			
<b>HbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	126,45 [107,74; 211,5]	135,89 [93,88; 180,2]	0,369
<b>HbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	112,55 [98,73; 159,27]	131,27 [84,07; 206,91]	0,491
Ранее установленный СД (n= 9)	60,85 [9,70; 88,64]	81,87 [7,06; 126,31]	0,594
<b>НОМА-IR</b>			
<b>HbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	2,79 [2,25; 3,96]	1,68 [1,37; 3,02]	0,012
<b>HbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	4,04[3,15; 5,11]	2,32 [1,75; 3,15]	<b>&lt;0,001</b>
Ранее установленный СД (n= 9)	5,86 [4,14; 6,45]	3,19 [1,83; 3,73]	0,028
<b>Проинсулин, мЕд/л</b>			
<b>HbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	0,39 [0,33; 0,54]	0,13 [0,11; 0,19]	<b>&lt;0,001</b>
<b>HbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	0,69 [0,33; 1,09]	0,30 [0,19; 0,42]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Проинсулин/инсулиновое соотношение</b>			
<b>HbA1c ≤6,0% (n= 33)</b>	3,88 [1,48; 5,68]	2,01 [1,28; 2,92]	<b>&lt;0,001</b>
<b>HbA1c &gt; 6,0% (n= 36)</b>	5,54 [2,84; 13,40]	3,34 [2,17; 7,89]	<b>0,002</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен ранговый дисперсионный анализ Уилкоксона. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделено статистически значимое значение p после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался p=0,002. Значения p в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности, НОМА-%β - Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток.

В группе с HbA1c>6,0% через 1 год после выписки выявлено значимое снижение НОМА-IR, в группе пациентов HbA1c ≤6,0% – на уровне статистической тенденции. Значимое снижение С-пептида, проинсулина и проинсулин/инсулинового соотношения отмечалось в обеих группах пациентов без СД в анамнезе.

В группе с HbA1c > 6,0% проведена оценка ранней фазы секреции инсулина в ходе ПГТТ через 6-8 недель и через 1 год после выписки (Табл.22).

**Таблица 22.** Характеристика ранней фазы секреции инсулина у пациентов с  $HbA1c > 6,0\%$  без СД в анамнезе в динамике в течение 1 года после выписки из стационара

Показатель	6-8 недель после выписки	1 год после выписки	p, критерий Уилкоксона
Инсулиногенный индекс	14,95 [12,28; 20,77]	11,20 [8,78; 16,62]	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
ЛИРИ (30мин-0мин), мЕд/л	65,48 [45,3; 85,6]	94,18 [72,7; 114,29]	<b>0,002</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен анализ Уилкоксона. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделено статистически значимое значение p после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался  $p = 0,0125$ . Значения p в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

Отмечалось усиление ранней фазы секреции инсулина через 6-8 недель после выздоровления по сравнению с показателями через 1 год.

Таким образом, в группе пациентов с  $HbA1c > 6,0\%$  без СД в анамнезе при сравнении показателей в острую фазу COVID-19 и через 1 год отмечалось транзиторное усиление инсулинорезистентности и секреции инсулина (НОМА-IR, проинсулин/инсулинового соотношения, инсулиногенного индекса). В других группах в острую фазу значения С-пептида, проинсулина, проинсулин/инсулинового соотношения и НОМА- $\beta$  находились в пределах референсных значений. При наблюдении через 1 год во всех группах пациентов без СД в анамнезе отмечено статистически значимое снижение данных показателей.

### **3.2.4. Связь маркеров тяжести COVID-19 с показателями состояния углеводного обмена и секреции инсулина**

Для оценки связи маркеров тяжести COVID-19 с показателями состояния углеводного обмена и секреции инсулина проведен корреляционный анализ между следующими показателями (Таблица 23):

**Таблица 23.** Изученные в ходе корреляционного анализа связи показателей тяжести COVID-19 с показателями углеводного обмена, секреции инсулина и инсулинорезистентности

Показатели тяжести COVID-19	Показатели УО, секреции инсулина и ИР
Продолжительность госпитализации	<b>В острую фазу заболевания</b>
SpO <sub>2</sub>	HbA1c
% поражения легочной ткани по КТ	ГКПП
тяжесть течения по NEWS	ГПН
СРБ	С-пептид
Д-димер	Инсулин
Фибриноген	НОМА-%β
IL-6	НОМА-IR
	Проинсулин
	Проинсулин/инсулиновое соотношение
	<b>Через 1 год после выписки</b>
	HbA1c
	ГПН
	С-пептид
	Инсулин
	НОМА-%β
	НОМА-IR
	Проинсулин
	Проинсулин/инсулиновое соотношение

В ходе корреляционного анализа маркеров тяжести течения COVID-19 показателями состояния УО в острую фазу заболевания среди всех включенных пациентов после применения поправки Бонферрони выявлены:

- слабые значимые положительные связи HbA1c с COЭ ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ), НОМА-IR ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,005$ ); слабые положительные связи на уровне статистической тенденции HbA1c с СРБ ( $r = 0,2$ ,  $p = 0,014$ ), IL-6 ( $r = 0,19$ ,  $p = 0,035$ ),
- слабые обратные корреляции HbA1c с SpO<sub>2</sub> на уровне статистической тенденции ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,040$ ).

В данном наборе показателей статистически значимым после применения поправки Бонферрони считался критерий  $p = 0,0125$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

С целью оценки влияния COVID-19 на секрецию инсулина и ИР через 1 год был проведен корреляционный анализ показателей секреции инсулина и ИР с маркерами течения COVID-19 среди всех включенных пациентов после применения поправки Бонферрони выявлены:

- слабая положительная корреляция % поражения легочной ткани по КТ с НОМА-IR ( $r = 0,376$ ,  $p < 0,001$ );
- слабая положительная корреляция % поражения легочной ткани по КТ с проинсулином ( $r = 0,268$ ,  $p < 0,001$ );
- слабая положительная корреляция % поражения легочной ткани по КТ с инсулином ( $r = 0,369$ ,  $p < 0,001$ );
- слабая положительная корреляция IL-6 с НОМА-IR ( $r = 0,309$ ,  $p < 0,001$ ).

В данном наборе показателей статистически значимым после применения поправки Бонферрони считался критерий  $p = 0,0125$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

### 3.2.5. Предикторы развития нарушений углеводного обмена в течение 1 года после COVID-19

Для определения потенциальных предикторов развития НУО в течение 1 года после выписки (предиабет, диабет, подтвержденные в ходе ПГТТ через 6-8 недель и/или через 1 год и/или с  $HbA1c > 6,0\%$ ) у пациентов без СД в анамнезе проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов (Таблицы 24-27).

**Таблица 24.** Сравнение основных клинико-лабораторных показателей в острую фазу COVID-19 у пациентов с различными результатами ПГТТ в течение 1 года

Показатель/группа		Норма (n=10)	НУО (n=12)	<i>p, критерий Манна - Уитни</i>
Пол, количество (%)	Муж	5 (50)	6 (50)	0,891
	Жен.	5 (50)	6 (50)	
Возраст, лет		68 [62; 72,25]	55,5 [43,5; 63,5]	0,055

<b>ИМТ кг/м<sup>2</sup></b>	24,7 [24,00; 31,60]	31,95 [29,48; 36,08]	0,069
<b>НbA1c, %</b>	6,45 [6,33; 6,58]	6,40 [6,28; 6,50]	0,418
<b>ГПН, ммоль/л</b>	5,22 [5,10; 5,44]	5,84 [4,95; 6,17]	0,346
<b>ГКПП, ммоль/л</b>	5,94 [5,90; 6,99]	6,57 [6,10; 7,02]	0,283
<b>КПГ, пг/мл</b>	110,8 [85,00; 163,00]	128,6 [103,9; 195,93]	0,203

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3].

Применена поправка Бонферрони.

Полужирным выделено статистически значимое значение  $p$  после применения поправки Бонферрони.

Уровнем статистической значимости считался  $p=0,005$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,005 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. ИМТ – индекс массы тела, НbA1c – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ГКПП – глюкоза крови при поступлении, КПГ- конечные продукты гликирования.

**Таблица 25.** Сравнение показателей секреции инсулина в острую фазу COVID-19 у пациентов с различными результатами ПГТТ в течение 1 года

<b>Показатель/группа</b>	<b>Норма (n=10)</b>	<b>НУО (n=12)</b>	<b><i>p, критерий Манна - Уитни</i></b>
<b>С-пептид, нг/мл</b>	3,43 [3,02; 4,76]	4,62 [3,89; 5,41]	0,238
<b>Инсулин, мЕд/л</b>	12,23 [9,46; 14,51]	17,20 [11,16; 18,27]	0,159
<b>НОМА-%β</b>	119,59 [91,29; 156,29]	126,48 [108,43; 160,40]	0,346
<b>НОМА-IR</b>	4,19 [3,35; 4,83]	4,68 [3,68; 6,31]	0,203
<b>Проинсулин, мЕд/л</b>	0,58 [0,26; 0,94]	1,16 [0,98; 2,47]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Проинсулин/ инсулиновое соотношение, %</b>	4,49 [2,84; 12,74]	7,73 [5,91; 12,56]	0,283

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3].

Применена поправка Бонферрони.

Полужирным выделено статистически значимое значение  $p$  после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался  $p=0,002$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности, НОМА-%β - Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток.

**Таблица 26.** Сравнение основных клинико-лабораторных показателей через 6-8 недель после COVID-19 у пациентов с различными результатами ПГТТ через 1 год

Показатель/группа	Норма (n=10)	НУО (n=12)	<i>p, критерий Манна - Уитни</i>
НвА1с, %	5,70 [5,70; 5,83]	5,80 [5,45; 5,90]	0,941
Инсулин, мЕд/л	10,76 [8,33; 12,47]	14,57 [11,92; 19,34]	0,016
С-пептид, нг/мл	2,97 [2,58; 2,93]	2,65 [2,15; 2,79]	0,261
НОМА-islet	122,56 [104,09; 149,98]	143,88 [109,52; 184,00]	0,552
НОМА-IR	2,40 [1,88; 2,85]	3,91 [2,76; 5,17]	0,016
Инсулиногенный индекс	14,45 [10,68; 15,74]	17,85 [11,06; 21,67]	0,295
ΔИРИ (30мин-0мин), мЕд/л	46,41 [86,28; 64,6]	42,62 [79,35; 63,8]	0,453

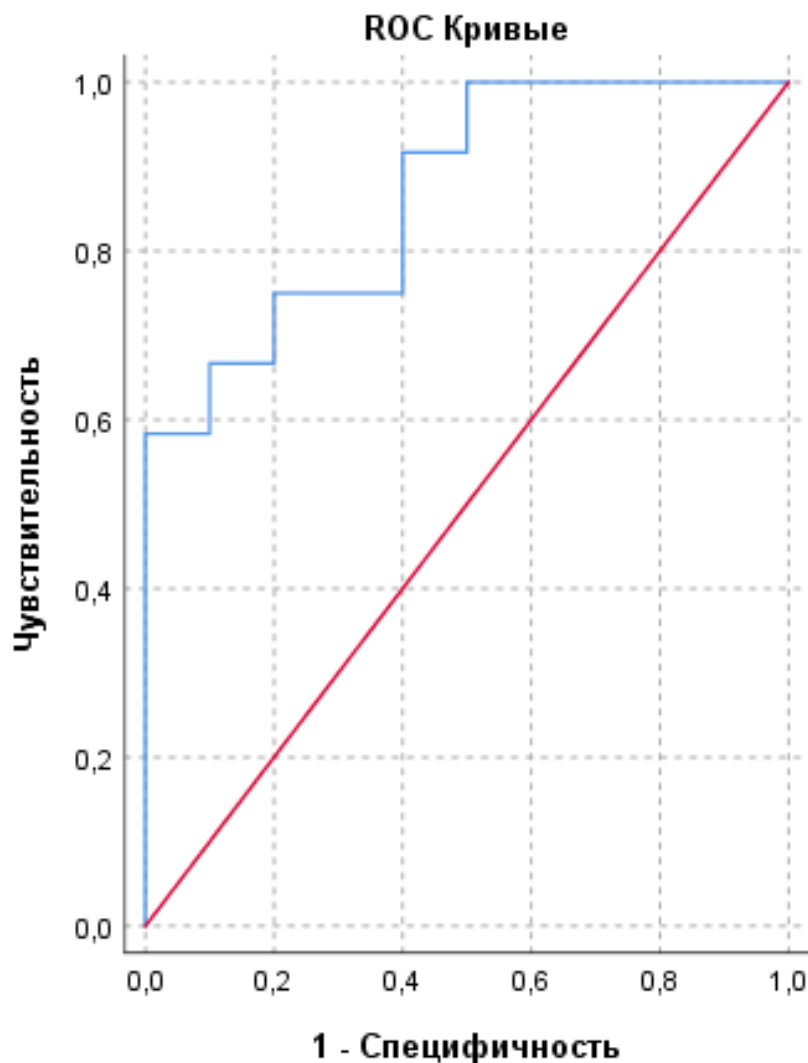
Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделено статистически значимое значение  $p$  после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался  $p=0,002$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,004 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности, НОМА-% $\beta$  - Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -cell function, гомеостатическая модель определения функции  $\beta$ -клеток.

**Таблица 27.** Сравнение основных показателей тяжести течения COVID-19 у пациентов с различными результатами ПГТТ через 1 год

Показатель/группа	Норма (n=10)	НУО (n=12)	<i>p, критерий Манна - Уитни</i>
СРБ, мг/лмл	17,5 [6; 56,5]	59,45 [29,28; 79,58]	0,180
SpO2, %	95,0 [95,0;97,0]	92,5 [92,0;97,25]	0,497
ИЛ-6, пг/мл	7,04 [2,60; 15,78]	17,1 [7,8; 34,9]	0,393
%КТ	55 [46; 71]	58 [46; 74]	0,413

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделено статистически значимое значение  $p$  после применения поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считался  $p=0,002$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция, SpO2 – уровень сатурации крови кислородом, СРБ – С реактивный белок, ИЛ -6 – интерлейкин-6, %КТ – % поражения легочной ткани при компьютерной томографии. Показателем, показавшим статистически значимое различие между группами

пациентов в зависимости от возникновения НУО при динамическом обследовании после COVID-19, был уровень проинсулина в острую фазу заболевания. Для оценки его диагностической ценности проведен ROC-анализ (Рисунок 9).



Признак	Площадь под кривой (95% ДИ)	N	Станд. ошибка	p
Проинсулин, мЕд/л	0,906 (0,784-1,000)	22	0,062	<0,001

**Рисунок 9.** ROC-анализ проинсулина в качестве диагностического маркера развития нарушений углеводного обмена в течение 1 года после COVID-19

Площадь под кривой для проинсулина составила  $AUC = 0,906$  (95%ДИ, 0,784-1,000,  $p < 0,001$ ). Согласно критерию Юдена, оптимальное отрезное значение составило



1,10 мЕд/л. Данные для расчета параметров информативности по количеству случаев представлены в Таблице 28.

**Таблица 28. Таблица сопряженности для анализа прогностической ценности проинсулина в развитии нарушений углеводного обмена после COVID-19**

Проинсулин	Диагноз подтвержден по ПГТТ		Сумма
	НУО	Нет НУО	
$\geq 1,10$ мЕд/л	9	1	10
$< 1,10$ мЕд/л	4	8	12
Сумма	13	9	22

НУО – нарушение углеводного обмена.

Операционные характеристики отрезной точки проинсулина, равной 1,10 мЕд/л, представлены в Таблице 29.

**Таблица 29. Операционные характеристики отрезной точки проинсулина, равной 1,10 мЕд/л**

ДЧ (95% ДИ)	ДС (95% ДИ)	ПЦПР (95% ДИ)	ПЦОР (95% ДИ)
69,2 % (48,2% -76,5%)	88,9% (58,4%-99,4%)	54,4% (14,1%- 77,2%)	93,8% (83,5%- 99,6%)

ОШ = 18,0 (1,7- 196,3). Таким образом, значения ПЦОР позволяют рассматривать уровень проинсулина  $< 1,10$  мЕд/л в острую фазу COVID-19 как потенциальный предиктор отсутствия НУО после COVID-19, который снижает риск развития НУО в 1,7- 196,3 раза.

### **3.3. Изучение маркеров, ассоциированных с развитием СД1 и СД2, у пациентов с установленными через 1 год после COVID-19 нарушениями углеводного обмена**

В ходе третьего этапа исследования проведено изучение маркеров,

ассоциированных с развитием СД1 и СД2, у пациентов с нарушениями углеводного обмена через 1 год после COVID-19. В группу пациентов с НУО через 1 год после выписки были включены лица с предиабетом, СД по ПГТТ и/или  $HbA1c > 6,0\%$  ( $n=19$ ). При сравнении основных клинико-демографических показателей различий по полу, возрасту и ИМТ не выявлено. Наиболее высокие значения  $HbA1c$  и глюкозы натощак закономерно наблюдались в группе впервые выявленного СД (Табл. 30).

**Таблица 30.** Характеристика пациентов, включенных в исследование через 1 год после выписки

Показатели		Здоровые лица ( $n=20$ )	Лица с впервые выявленным СД ( $n=20$ )	Лица с НУО через год ( $n=19$ )	<i>p</i> , критерий Краскела- Уоллиса/кр итерий Манна- Уитни
Пол, количес тво (%)	М.	12 (60)	11 (55)	9 (47)	0,123
	Ж.	8 (40)	9 (45)	10 (53)	
Возраст, лет		64,5 [50,5; 75,2]	62 [55,5; 71]	64,5 [56,2; 70,5]	0,967
ИМТ кг/м <sup>2</sup>		26,45 [23,9; 32,2]	28,45 [23,2; 32,3]	26,70 [24,5; 34,2]	0,629
$HbA1c$ , %		5,6 [5,4; 5,7]	7,1 [6,8; 7,4]	6,2 [6,1; 6,4]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,002</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b>
Глюкоза натощак, ммоль/л		5,17 [4,78; 5,45]	5,92 [5,74; 6,69]	5,16 [4,86; 5,56]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,392</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Сравнение качественных показателей выполнено с использованием критерия хи-квадрат. Поправка на множественность сравнений методом Бонферрони. Для Критерия Манн-Уитни уровнем статистической значимости считался  $p=0,01$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,01 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. ИМТ – индекс массы тела,  $HbA1c$  – гликированный гемоглобин.

При обследовании через 12 месяцев, всем пациентам ( $n=78$ ) проведена оценка уровней АТ-GAD ( $n=78$ ), – во всех случаях титр находился в пределах референсных значений, медиана составляет 0,31 [0,12; 0,6].

У пациентов с НУО через 1 год после выписки проанализированы маркеры, ассоциированные с СД2, со сравнением полученных данных с группами контроля – пациентами с впервые выявленным СД и здоровыми добровольцами (Таблица 31).

**Таблица 31.** Оценка маркеров, ассоциированных с СД у пациентов выявленными через 1 год после выписки НУО и контрольными группами

Здоровые лица (n=20)	Лица с впервые выявленным СД (n=19)	Лица с НУО (ПГГТ и/или HbA1c>6,0%) через год (n=19)	<i>p, критерий Краскела- Уоллиса, критерий Манна - Уитни</i>
<b>IL-1<math>\beta</math>, пг/мл</b>			
3,40 [3,27; 3,47]	3,18 [3,01; 3,33]	3,40 [3,27; 3,50]	0,074
<b>МСР-1, пг/мл</b>			
134,38 [113,18; 177,33]	309,20 [249,59; 340,08]	206,14 [130,95; 297,3]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,011</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,063</b>
<b>Адипонектин, нг/мл</b>			
19,51 [13,05; 24,38]	13,00 [8,60; 16,17]	15,03 [11,53; 16,54]	0,026 <b>p<sub>1-2</sub>=0,007</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,013</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,105</b>
<b>Бетатрофин, нг/мл</b>			
0,78 [0,58; 0,91]	0,42 [0,32; 0,78]	0,62 [0,34; 0,86]	0,167
<b>Инсулин, мЕд/л</b>			
16,9 [14,45; 18,9]	9,50 [7,71; 10,7]	12,6 [8,61; 20,87]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,231</b>
<b>С-пептид, нг/мл</b>			
2,78 [2,05; 3,08]	3,5 [2,75; 4,1]	2,66 [1,55; 3,18]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,551</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>
<b>НОМА-%<math>\beta</math></b>			
162,62 [114,05; 146,87]	81,62 [74,04; 106,86]	126,67 [82,68; 199,60]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-1</sub>=0,156</b>
<b>НОМА-IR</b>			
2,16 [1,63; 2,52]	3,5 [2,73; 3,49]	3,07 [1,84; 3,28]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,021</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,157</b>

<b>Инсулиногенный индекс</b>			
22,91 [16,52; 34,69]	11,38 [9,29; 15,54]	13,28 [10,74; 14,78]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,836</b>
<b>Проинсулин, мЕд/л</b>			
0,22 [0,16; 0,23]	0,90 [0,69; 1,43]	0,52 [0,39; 1,26]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,062</b>
<b>Проинсулин/инсулиновое соотношение, %</b>			
2,38 [1,66; 3,81]	4,34 [3,2; 8,67]	2,71 [2,35; 6,11]	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,389</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3].  
 Поправка на множественность сравнений методом Бонферрони.

Для Критерия Манн-Уитни уровнем статистической значимости считался  $p=0,002$ . Значения  $p$  в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности, НОМА-% $\beta$  - Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -cell function, гомеостатическая модель определения функции  $\beta$ -клеток.

При сравнении маркеров, ассоциированных с СД у лиц выявленными через 1 год после выписки НУО на основании ПГТТ и  $HbA1c > 6,0\%$  с контрольными группами, отмечалось закономерное повышение уровней МСР-1, НОМА-IR, проинсулина и проинсулин/инсулинового соотношения и снижение НОМА-% $\beta$  у лиц с впервые выявленным СД2 по сравнению со здоровыми добровольцами. Не было получено значимых различий между пациентами с НУО через 1 год после COVID-19 и пациентами с впервые выявленным СД2 по уровню адипонектина, МСР-1, инсулиногенного индекса, проинсулина и НОМА-IR. Различия были получены в уровнях С-пептида, инсулина и НОМА-% $\beta$  (Табл. 31).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

### **Состояние УО пациентов с COVID-19 без СД в острую фазу и в динамике после выздоровления**

При обследовании в острую фазу COVID-19 16,3% пациентов имели анамнез СД, впервые в ходе госпитализации СД2 установлен 5,2% пациентов. У 35,3% был выявлен повышенный  $HbA1c > 6,0\%$  при нормальных показателях гликемии. В отличие от многих опубликованных работ, в нашем исследовании не было выявлено случаев СГ – уровень глюкозы существенно не превышал значения среднесуточной гликемии, рассчитанной на основании текущего уровня  $HbA1c$ . Отсутствие СГ у пациентов явилось неожиданным наблюдением, т.к. впервые выявленное повышение гликемии в стационаре у лиц без СД в анамнезе отмечается достаточно часто: у 32–38% пациентов в общем терапевтическом стационаре, у 40% пациентов в ОРИТ [13; 63], у 20 до 40% при COVID-19 [68]. Однако нельзя исключать, что отсутствие СГ в исследованной нами когорте было связано с отсутствием значительного числа пациентов, находящихся в тяжелом состоянии в ОРИТ.

Среди пациентов с СД в анамнезе доля пациентов с СД2 составила 96,1% (25 из 26 пациентов), поэтому мы сопоставляли полученные результаты с данными по СД2. Частота как предшествующего, так и впервые выявленного СД2 в изученной когорте несколько меньше, чем в литературных данных – при COVID-19 СД2 впервые диагностируется у 14,4% [141], число пациентов с СД2 в анамнезе достигает 45% [153]. Эти показатели значительно выше по сравнению с данными Российского национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION – общая распространенность СД2 составила 5,4% (ранее диагностированный: 2,5%, впервые выявленный: 2,9%). Бóльшая частота и выявляемость СД2 при COVID-19, вероятно, связаны с исследуемой выборкой – лица с СД составляют более тяжелую когорту, чаще обращающейся за медицинской помощью. А также нельзя исключать частое бессимптомное течение

СД2, поэтому бóльшей его выявляемостью при обследовании во время госпитализации.

Неожиданной находкой нашего исследования являются повышенные значения HbA1c у лиц без СД в анамнезе и без сопутствующей гипергликемии: у 23,2% обследованных был выявлен HbA1c в пределах 6,1-6,4%, у 17,4% – HbA1c $\geq$ 6,5%. Повышение HbA1c нередко впервые выявляется у госпитализированных пациентов, в том числе с COVID-19, что в подавляющем большинстве случаев интерпретируется как впервые выявленный СД2 [28; 101; 151]. В нашем исследовании только у 5,85% повышение HbA1c $\geq$ 6,5% сопровождалось повышением ГПН или ГКПП, соответствующим диагностическим критериям СД. Поэтому, несмотря на то что HbA1c определен на момент госпитализации и отражает предшествующую гликемию, дифференциальная диагностика НУО в острый период COVID-19 была затруднена. С одной стороны, нельзя исключать и предшествующие НУО, с другой – возможное влияние SARS-CoV-2 на HbA1c. Мы проанализировали наиболее вероятные причины, которые могли бы привести к ложному повышению уровня HbA1c [165]: нарушение обмена триглицеридов, билирубина, железа, анемия, избыточное применение определенных групп лекарственных препаратов у пациентов были исключены. Уровни железа и витамина B12 не определялись, однако, учитывая отсутствие у пациентов анемии, можно косвенно исключить недостаток этих веществ как причину повышения HbA1c. Учитывая наличие двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии у исследуемых пациентов, в качестве потенциальной причины ложного повышения HbA1c рассматривался метаболический ацидоз. На фоне нарушений альвеолярной вентиляции легких и нарастающего воспаления наблюдаются серьезные изменения состава крови – повышается уровень углекислого газа, снижается количество кислорода, уровень калия в цитоплазме кардиомиоцитов, что в итоге приводит к респираторному и метаболическому ацидозу [106]. Однако выраженного метаболического ацидоза у пациентов мы не наблюдали.

Нельзя исключить транзиторное повышение уровня HbA1c в острый период COVID-19 в связи с особенностями строения и репликации вируса SARS-CoV-2, а также с первичным поражением эритроцитов. Согласно результатам проведенных ранее исследований, эритроциты являются одними из клеток-мишеней при COVID-19, что подтверждается возможным изменением уровней некоторых форм гемоглобина – карбоксигемоглобина, метгемоглобина [61], развитием у многих пациентов гипоксии и снижения уровня SpO<sub>2</sub>. В работе Liu и соавт. описано воздействие вируса на 1-β- полипептидную цепь гемоглобина, что приводит к захвату порфирина и подавлению метаболизма гема [175]. Более того, при талассемии, в основе которой также лежит снижение синтеза полипептидных цепей, входящих в структуру нормального гемоглобина, часто наблюдается повышение HbA1c [191]. Результаты работы Cosic и соавт. [42], в которой использовалась самостоятельно разработанная модель биофизического резонансного распознавания, подтверждают возможность SARS-CoV-2 инфицировать эритроциты через взаимодействие между поверхностным белком эритроцитов Band 3 и шиповидным S-белком SARS-CoV-2.

Другой гипотезой возможного искажения уровня HbA1c при COVID-19 являя Проникновение SARS-CoV-2 в клетки опосредованно шиповидным S-белком липопротеиновой оболочки вириона. S-белок связывается со специфическими рецепторами на поверхностях клеток-мишеней. Группой исследователей из Китая методом масс-спектрометрии были изучены особенности строения и посттрансляционные модификации белков вируса SARS-CoV-2. Авторы показали, что S-белок является высоко гликозилированным, так как подвергается интенсивному N-гликозилированию и несет значительное количество углеводных фрагментов. По подсчетам исследователей, углеводные цепи закрывают собой две трети поверхности вириона SARS-CoV-2 [155]. В нашем исследовании уровень HbA1c определялся на анализаторе «Био-Рад» методом ВЭЖХ, стандартизованным по программе NGSP, и являющимся в настоящее время «золотым стандартом» определения HbA1c. Суть метода состоит в сорбции всех вариантов гемоглобина на ионообменной смоле колонки с последующим их разделением по различным

фракциям под действием градиента рН буфера [5]. Учитывая особенности строения вируса, нельзя исключить завышение уровня HbA1c при его лабораторном исследовании за счет определения не только процесса гликозилирования гемоглобина, но и гликозилированных участков вириона.

Для уточнения состояния УО и диагноза пациенты с HbA1c > 6,0% были дополнительно обследованы с проведением ПГТТ через 6–8 и 52±2 недели после выписки. В ранний период после выздоровления у большинства пациентов (88%) HbA1c достоверно снизился. Для исключения искажения полученных результатов у пациентов были проанализированы и исключены все возможные причины улучшения состояния УО, в частности, изменение характера питания, прием специфических ЛС, снижение веса. Ранговый корреляционный анализ позволил исключить влияние терапии ГКС на показатели УО через 6–8 недель и через 1 год. Итоговая частота НУО в течение 1 год после выписки на основании ПГТТ составила 9,9%, в совокупности с лицами с HbA1c > 6,0% через 1 год – у ≈ 16% (95%-й ДИ: 9,7–27,4%), впервые СД2 установлен 5 пациентам или ≈ 4% (95%-й ДИ: 1,4–9,4%) от лиц без СД в анамнезе. Верификация типа СД и формулировка диагноза в условиях COVID-19 в настоящее время затруднена как ввиду отсутствия четких критериев, так и недостаточностью информации по его генезу. В обновленную ВОЗ в 2019 г. классификацию СД включен «неклассифицированный сахарный диабет» [6], к которому потенциально можно отнести случаи развития СД после перенесенной COVID-19. В нашем исследовании пациентам был установлен СД2 на основании возраста, ИМТ, показателей секреции инсулина и ИР согласно действующим алгоритмам [2].

Сравнение полученных нами данных о частоте развития НУО и, в частности, СД затруднительно в связи с малым количеством аналогичных проспективных исследований. Анализ регистра СД в РФ показал, что частота новых случаев СД2 с 2016 г. постепенно снижалась и составляла в 2017 г. 7,8%, в 2018 г. – 3,5%. В 2019 г. случаи развития СД2 сократились на 2,8%. В 2020 г. частота снизилась еще на 11,5% [3]), что, вероятно, связано с изменением стандартной поликлинической работы в условиях пандемии и самоизоляции пациентов. В настоящее время



опубликованы единичные работы по проспективной оценке состояния УО после COVID-19. Mollinari и соавт. проанализировали состояние УО в течение 6 месяцев в группах пациентов с COVID-19 и без по уровню ГПН. Через 6 месяцев повышение ГПН было установлено только у лиц, перенесших COVID-19, но на уровне статистической тенденции. Определение HbA1c и дифференциальная диагностика состояния УО не проводилась [111]. В другом проспективном клиническом исследовании Montefusco и соавт. в ходе госпитализации по поводу COVID-19 СГ была выявлена у 46% пациентов, впервые выявленный СД на основании критериев ADA был установлен 12% пациентов. В отличие от нашего исследования в данной работе уровень HbA1c в острую фазу COVID-19 был сопоставим с уровнем гликемии у пациентов с предшествующим и впервые диагностированным СД, но значительно превышал значения пациентов с СГ и нормогликемией. Между пациентами с нормогликемией и СГ уровни HbA1c не отличались, что подтверждает недавнее начало гипергликемии [112]. Пациенты с СГ были включены в проспективное наблюдение в течение 6 месяцев- проводилась оценка уровня ГПН, динамика HbA1c не оценивалась. Диагноз СД2 был установлен у 2%, у 35% гипергликемия сохранялась, у 63% отмечалась стойкая нормализация уровня глюкозы. Транзиторный характер НУО подтверждается и в работе Cromer и соавт. – в проспективное наблюдение в течение года были включены пациенты с впервые выявленным при COVID-19 СД2, через 1 год после выздоровления у 40,6% произошел регресс СД2 до эугликемии или предиабета [44]. Наиболее крупным исследованием по оценке состояния УО в динамике после перенесенной COVID-19 является работа Ayoubkhani и соавт. Авторы проанализировали в течение 6 месяцев 47780 пациентов, перенесших COVID-19, и такое же количество лиц контрольной группы. Частота развития СД составила 12.7% и 2.7% соответственно. Таким образом, полученные данные превышают результаты нашего исследования, однако сравнение затруднительно по причине значимой разницы в объеме выборки, что могло отразиться на результатах [16].

Проспективные исследования по изучению УО при других ОРВИ еще до начала пандемии отсутствуют. Проведены сравнительные исследования по ОРВИ

и COVID-19 на УО. В работе Pieber и соавт. риск развития СД2 в течение 180 дней после легкого или средне-тяжелого течения COVID-19 составил 1,1% и 4,1% соответственно. При COVID-19 риск развития СД был выше, чем при гриппе аналогичной степени тяжести [24].

Таким образом, сравнение полученных нами результатов по динамике состояния УО после перенесенной COVID-19 затруднено в связи с множеством факторов: малым количеством аналогичных проспективных исследований до начала пандемии и непосредственно во время пандемии, сложностью формирования выборок, сопоставимых по течению инфекции и терапии, а также контрольных групп.

### **Влияние COVID-19 на секрецию инсулина и инсулинорезистентность**

В ходе нашего исследования в острую фазу COVID-19 у большинства пациентов было выявлено усиление секреции инсулина и ИР со снижением показателей через 1 год. Наиболее выраженная секреция инсулина и ИР наблюдались в острую фазу в группе  $HbA1c > 6,5\%$  без СД в анамнезе, что может быть связано с течением COVID-19, также наиболее тяжело протекающим в данной группе. Наибольшие изменения в динамике наблюдались у лиц с  $HbA1c > 6,0\%$  без СД в анамнезе. При обследовании данной группы в ранний период после выздоровления через 6–8 недель в ходе ПГТТ также отмечалось значимое усиление ранней фазы секреции инсулина при отсутствии снижения ИР. С учетом транзиторного характера данных изменений у всех обследованных лиц были исключены потенциально влияющие на  $\beta$ -клетки и ИР факторы: ИМТ значимо не изменился, коррекция питания и увеличение физической активности отсутствовали, прием препаратов, влияющих на УО, был исключен. Особенности патофизиологии COVID-19 позволяют предположить повышение секреции инсулина в острую фазу заболевания для преодоления повышенной ИР. Подобные изменения при иммуновоспалительных заболеваниях носит физиологический характер с целью поддержания функциональной деятельности организма в условиях воспаления и повышенной энергопотребности [47]. Отличием физиологической ИР является временный характер изменений, что и наблюдалось у наших пациентов.

Также в результатах нашего исследования обращает на себя внимание повышение проинсулина и проинсулин/инсулинового соотношения у пациентов в острую фазу заболевания. В норме проинсулин/инсулиновое соотношение составляет 2–4%. Увеличение проинсулина и проинсулин/инсулинового соотношения характерно для СД2 [159], однако в нашем исследовании повышение показателей наблюдалось во всех обследованных группах – медиана проинсулин/инсулинового соотношения в каждой из групп составила около 10%. Нарушение конверсии проинсулина в инсулин рассматривают в качестве одной из причин НУО различной степени выраженности [88; 119] и связывают с истощением зрелых гранул инсулина, высвобождением продуктов неполного расщепления проинсулина из незрелых гранул в ответ на гипергликемию [125]. Учитывая отсутствие в нашем исследовании у пациентов гипергликемии, снижение показателей через 1 год после выписки, полученные результаты позволяют предположить влияние SARS-CoV-2 на конверсию инсулина.

При сравнении групп пациентов с НУО и без через 1 год после COVID-19 различия были получены лишь по уровню проинсулина, поэтому для оценки его прогностической ценности в определении развития НУО в течение 1 года после COVID-19 был проведен ROC-анализ. Данные анализа позволяют рассматривать уровень проинсулина  $<1,10$  мЕд/л в острую фазу COVID-19 как потенциальный предиктор отсутствия нарушений углеводного обмена после COVID-19

Наши результаты по динамике секреции инсулина и ИР при COVID-19 согласуются с единственной в настоящее время аналогичной опубликованной работой Montefusco и соавт. Оценка секреции инсулина и ИР проводилась на выборке из 10 пациентов без СД в острую фазу COVID-19 и через 3 месяца после выздоровления выявлено повышение НОМА-IR, инсулина, проинсулина, С-пептида, НОМА- $\beta$  в острую фазу COVID-19 со снижением всех показателей через 3 месяца [112].

**Анализ показателей, ассоциированных с СД, у лиц с нарушениями углеводного обмена после COVID-19 и в группах сравнения**

Для уточнения генеза НУО и типа СД, развивающегося после COVID-19, в группе лиц с НУО через 1 год после COVID-19 проанализированы показатели, ассоциированные с СД1 и СД2. Дополнительно были сформированы группы контроля – лица с впервые выявленным СД2 и здоровые добровольцы.

С целью исключения аутоиммунного повреждения  $\beta$ -клеток всем пациентам были оценены АТ-GAD в связи с данными литературы об ассоциации АТ с миастенией, характерной как для COVID-19, так и постковидному синдрому. У всех обследованных пациентов уровни АТ-GAD находились в пределах референсных значений. Оценка исходного уровня АТ в острую фазу проведена не была, так как развитие аутоиммунной реакции после перенесенной инфекции происходит не сразу. В настоящее время опубликована лишь одна работа Kayhan и соавт., в которой через три месяца после COVID-19 у 3,1% обследованных лиц появились АТ к панкреатическим  $\beta$ -клеткам [87].

Помимо известных маркеров СД2, нами были выбраны несколько специфических показателей, ассоциированных с СД2 по данным литературы, с учетом патогенетических особенностей COVID-19, ИМТ исследуемых нами пациентов. Известно, что СД2 помимо нарастания ИР и снижения секреции инсулина сопровождается снижением уровней адипонектина, бетатрофина, и в условиях характерного хронического воспаления повышением MCP-1, IL-1 $\beta$ . Закономерно данные изменения наблюдались в нашей работе у лиц с впервые выявленным СД2, в группе здоровых лиц отсутствовали. Однако между пациентами с НУО после COVID-19 и лицами с впервые выявленным СД2 уровни MCP-1, проинсулина, проинсулин/инсулинового соотношения, инсулиногенного индекса и HOMA-IR не различались. С одной стороны, вышеизложенные изменения наряду с клиническими особенностями – ИМТ, возраст, показателями секреции инсулина и ИР, позволяют предположить влияние SARS-CoV-2 на развитие СД2. С другой, интерпретация результатов затруднена с отсутствием информации об уровне этих показателей до COVID-19, возможным искажением результатов из-за сопутствующих заболеваний и системного воспаления.

Работы по анализу бетатрофина, адипонектина, MCP-1 у пациентов с COVID-19 не опубликованы. В работе Montefusco и соавт. Сравнивали секрецию  $\beta$ -клеток и ИР у лиц после COVID-19, пациентов с СД2 в анамнезе и здоровых добровольцев. В отличие от нашего исследования пациенты после COVID-19 и пациенты с СД2 в анамнезе различались в отношении всех исследованных показателей [112].

Таким образом, полученные нами и результаты об отсутствии значимых различий в уровнях большинства маркеров ИР и СД2 у пациентов с НУО через 1 год после COVID-19 и пациентами с впервые выявленным СД2 позволяют предположить ускорение развития СД2 после перенесенной COVID-19. Учитывая специфичность большинства маркеров СД и множеством факторов, влияющих на их уровень в периферической крови, актуальными являются исследования на животных моделях, ПЖ, а также клинические исследования на специально сформированных выборках с исключением влияющих на результаты состояний и заболеваний для изучения данной гипотезы.

### **Особенности течения COVID-19 в зависимости от состояния углеводного обмена**

Негативное влияние СД на течение COVID-19 обсуждалось с первых дней пандемии в связи с множеством факторов, известно негативно отражающихся на течении ряда хронических заболеваний. Данные предположения позже были подтверждены множеством клинических исследований [53; 75; 118; 179], но накопленные за время пандемии данные демонстрируют связь гипергликемии с тяжестью COVID-19 независимо от анамнеза СД [103]. Гипергликемию рассматривают в качестве диагностического и прогностического фактора неблагоприятных исходов COVID-19, в особенности, неконтролируемую [140; 185]. В нашем исследовании среди пациентов без предшествующего СД группа с  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  составила наиболее тяжелую когорту. Пациенты данной группы и группы с СД в анамнезе были сопоставимы по уровню маркеров воспаления (IL-6, СРБ, СОЭ), но в группе с  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  отмечались более низкая  $SpO_2$  и тяжелые клинические исходы. Несмотря на большое количество работ в данной

области, исследований по оценке взаимосвязи УО и COVID-19 в группах аналогичных нашим нет. Проводилось сравнение клинического течения и исходов COVID-19 у пациентов с впервые выявленным и предшествующим СД2, с гипергликемией и нормогликемией – полученные данные противоречивы. В работе Zhang и соавт. риск перевода в ОРИТ был самым высоким у пациентов с впервые выявленным СД, средним – у лиц с СД в анамнезе, наиболее благоприятное течение отмечалось у пациентов с гипергликемией без СД [187]. В другом исследовании [28], наоборот, при гипергликемии без СД наблюдались более тяжелые исходы COVID-19 по сравнению с лицами с СД в анамнезе. В нашем исследовании СГ у пациентов не наблюдалось, поэтому мы оценивали взаимосвязь HbA1c с маркерами воспаления. Несмотря на выявленные слабые корреляции СОЭ, СРБ, IL-6 с уровнем HbA1c в острую фазу COVID-19, слабую отрицательную корреляцию HbA1c с SpO<sub>2</sub>, с учетом более тяжелого течения инфекции у лиц с HbA1c > 6,0% без СД в анамнезе, можно предположить роль HbA1c как потенциального предиктора более тяжелого течения COVID-19. Эта гипотеза подтверждается опубликованными исследованиями по связи HbA1c с худшими клиническими исходами COVID-19 [106], необходимостью кислородной поддержки [183].

### **Ограничения исследования**

Наше исследование имело ряд ограничений: потеря значительной доли пациентов для наблюдения, отсутствие данных об исходном состоянии УО до заболевания COVID-19, и, как следствие, затрудненная верная интерпретация состояния УО во время и после COVID-19. Также не проводилась оценка влияния основной терапии COVID-19 на УО, влияния сахароснижающей терапии у пациентов с СД на УО и течение COVID-19, что является актуальным направлением для дальнейших исследований.

## ВЫВОДЫ

1. В острой фазе COVID-19 у госпитализированных больных частота предшествующего СД составила 17%, впервые выявленного (ранее не диагностированного) – у 5%. У 35,3% пациентов без анамнеза СД выявлено изолированное повышение уровня  $HbA1c > 6,0\%$  при нормогликемии натощак и при поступлении.
2. Через 1 год после COVID-19 у пациентов без СД в анамнезе нарушения углеводного обмена установлены у 16% (95% ДИ: 10-27%), из них частота развития новых случаев СД составила  $\approx 4\%$  (95% ДИ: 1-9%).
3. Транзиторное повышение  $HbA1c > 6,0\%$  в острую фазу COVID-19 и его нормализация через 6-8 недель установлено у 88% пациентов без СД в анамнезе. Этот факт свидетельствует о невозможности использовать уровень  $HbA1c$  в качестве диагностического маркера СД в остром периоде COVID-19.
4. Острая фаза COVID-19 у всех госпитализированных пациентов независимо от анамнеза СД сопровождается значимым снижением чувствительности к инсулину и базальной секреции инсулина с восстановлением этих показателей в отдаленном периоде после выздоровления (через 1 год).
5. Уровень проинсулина  $< 1,10$  мЕд/л является фактором, исключающим развитие нарушений углеводного обмена в течение 1 года после COVID-19 с вероятностью от 83,5% до 99,6%.
6. Наиболее тяжелое течение и исходы COVID-19 отмечались у пациентов без СД в анамнезе, но с  $HbA1c \geq 6,5\%$  даже в сравнении с группой лиц с анамнезом СД.
7. Согласно данным гормонального, метаболического и иммунологического исследования (НОМА-IR, инсулиногенный индекс, проинсулин, проинсулин/инсулиновое соотношение, отсутствие титра антител к GAD) постковидный СД был классифицирован как СД 2.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление HbA1c>6,0% в острую фазу COVID-19 у лиц без СД в анамнезе может носить транзиторный характер, что требует проведения повторного анализа HbA1c и ПГТТ через 6-8 недель для верификации нарушений углеводного обмена.
2. Учитывая отсутствие данных о типе СД, развившегося во время или после COVID-19, пациентам с подтвержденными после перенесенной COVID-19 нарушениями углеводного обмена рекомендовано дополнительное лабораторное дообследование (согласно рекомендациям по диагностике СД1 и СД2) для верификации диагноза и назначения лечения.
3. Проинсулин может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера отсутствия нарушений углеводного обмена после COVID-19.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГПН – глюкоза плазмы натощак
- ГКПП – глюкоза крови при поступлении
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДИ – доверительный интервал
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- иДПП-4 – ингибиторы фермента дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4)
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- ИРИ – иммунореактивный инсулин
- ИУКД – инсулин ультракороткого действия
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КПГ – конечные продукты гликирования
- МТ – медикаментозная терапия
- НbA1c – гликированный гемоглобин
- НУО – нарушение углеводного обмена
- ОР – относительный риск
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПЖ – поджелудочная железа
- ПСМ – препараты сульфонилмочевины
- ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
- ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
- ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
- СД – сахарный диабет
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- УО – углеводный обмен

COVID-19 – новая короновирусная инфекция

HbA1c – гликированный гемоглобин

HOMA-% $\beta$  – Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -cell function, гомеостатическая модель определения функции  $\beta$ -клеток

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности

MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1

Me – медиана

Q1 – первый квартиль

Q3 – третий квартиль

ROC - операционная кривая теста (receiver operator curve)

ROC-анализ – анализ характеристических кривых

SARS-CoV-2 – вирус семейства SARS, вызывающий COVID-19

SpO<sub>2</sub> – степень насыщения крови кислородом

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с. – ISBN 978-5-9704-0903-9.
2. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск / Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. [и др.] ; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – DOI 10.14341/DM12802 // Сахарный диабет. – 2021. – № 1S (24). – С. 1–148.
3. Дедов, И. И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.]. – DOI 10.14341/DM12759 // Сахарный диабет. – 2021. – № 3 (24). – С. 204–221.
4. Демидова, Т. Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь / Т. Ю. Демидова, Е. В. Волкова, Е. Ю. Грицкевич. – DOI 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-25-32 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – № 9 (3), Приложение. – С. 25–32.
5. Ильин, А. В. Гликированный гемоглобин как ключевой параметр при мониторинге больных сахарным диабетом. Оптимальная организация исследований / А. В. Ильин, М. И. Арбузова, А. П. Князева. – DOI 10.14341/2072-0351-5762 // Сахарный диабет. – 2008. – № 2 (11). – С. 60–64.
6. Кононенко, И. В. Классификация сахарного диабета. ВОЗ 2019 г. Что нового? / И. В. Кононенко, О. М. Смирнова, А. Ю. Майоров, М. В. Шестакова. – DOI 10.14341/DM12405 // Сахарный диабет. – 2020. – № 4 (23)ю – С. 329–339.
7. Патифизиология (общая и клиническая патифизиология): в 2 томах : учебник / под ред. Г. В. Порядина. – М. : Медицинское информационное агентство, 1256 с. – ISBN 978-5-9986-0472-0.
8. Руюткина, Л. А. Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3с: современное состояние проблемы / Л. А. Руюткина, Д. С. Руюткин. – DOI 10.21518/2079-701X-2018-4-28-35 // Медицинский Совет. – 2018. – № 4. – С. 28–35.

9. Теряева, Н. Б. Возможности реализации адаптивных эффектов стресса после черепно-мозговой травмы / Н. Б. Теряева, А. В. Мошкин. – DOI 10.17116/neiro2016803114-117 // Вопросы нейрохирургии. – 2016. – № 3. – С. 114–117.
10. Трошина, Е. А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма / Е. А. Трошина. – DOI 10.14341/probl12744 // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 4–9.
11. Щелканов, М. Ю. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, О. А. Бургасова [и др.]. – DOI 10.15789/2220-7619-СЕС-1473 // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 421–445.
12. Aberer, F. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital / F. Aberer, D. A. Hochfellner, H. Sourij, J. K. Mader. – DOI 10.3390/jcm10102154 // J. Clin. Med. – 2021 May 16. – Vol. 10 (10). – P. 2154.
13. Ali Abdelhamid, Y. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis / Y. Ali Abdelhamid, P. Kar, M. E. Finnis [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-016-1471-6 // Crit. Care. – 2016 Sep 27. – Vol. 20 (1). – P. 301.
14. Alwaheed, A. J. Necrotizing pancreatitis with portal vein thrombosis in young patient with COVID-19 / A. J. Alwaheed, M. A. Alalwan, H. M. Aldakhlan, F. H. Albeladi. – DOI 10.1016/j.jiph.2022.03.009 // J. Infect. Public Health. – 2022 Apr. – Vol. 15 (4). – P. 433–436.
15. Angus, D. C. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial / D. C. Angus, L. Derde, F. Al-Beidh [et al.] ; The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. – DOI 10.1001/jama.2020.17022 // JAMA. – 2020. – Vol. 324 (13). – P. 1317–1329.
16. Ayoubkhani D. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study / Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.n693 // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372

17. Avanzini, F. Transition from intravenous to subcutaneous insulin: effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome / F. Avanzini, G. Marelli, W. Donzelli [et al.] ; Desio Diabetes Diagram Study Group. – DOI 10.2337/dc10-2023 // *Diabetes Care*. – 2011 Jul. – Vol. 34 (7). – P. 1445–1450.

18. Baki, S. Insulin dependent diabetes associated with pancreatitis induced by infection of Sars Cov2 in a young patient: A case report / S. Baki, M. Boutbaoucht // *Pediatric Diabetes*, – 2021. – Vol. 22 (Suppl. 30). – P. 50.

19. Barron, E. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study / E. Barron, C. Bakhai, P. Kar [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-8587(20)30272-2 // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2020 Oct. – Vol. 8 (10). – P. 813–822.

20. Basolo, A. Adipose tissue in COVID-19: detection of SARS-CoV-2 in adipocytes and activation of the interferon-alpha response / A. Basolo, A. M. Poma, D. Bonuccelli [et al.]. – DOI 10.1007/s40618-022-01742-5 // *J. Endocrinol. Invest*. – 2022. – Vol. 45. – P. 1021–1029.

21. Benner, C. The transcriptional landscape of mouse beta cells compared to human beta cells reveals notable species differences in long non-coding RNA and protein-coding gene expression / C. Benner, T. van der Meulen, E. Cacères [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2164-15-620 // *BMC Genomics*. – 2014 Jul 22. – Vol. 15 (1). – P. 620.

22. Berbudi, A. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System / A. Berbudi, N. Rahmadika, A. I. Tjahjadi, R. Ruslami. – DOI 10.2174/1573399815666191024085838 // *Curr. Diabetes Rev*. – 2020. – Vol. 16 (5). – P. 442–449.

23. Bertoni, A. G. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. / A. G. Bertoni, S. Saydah, F. L. Brancati. – DOI 10.2337/diacare.24.6.1044 // *Diabetes Care*. – 2001 Jun. – Vol. 24 (6). – P. 1044–1049.

24. Birabaharan, M. Risk of new-onset type 2 diabetes in 600 055 people after COVID-19: A cohort study / M. Birabaharan, D. C. Kaelber, J. H. Pettus, D. M. Smith. –

DOI 10.1111/dom.14659 // *Diabetes Obes. Metab.* – 2022 Jun. – Vol. 24 (6). – P. 1176–1179.

25. Blanco-Melo, D. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 / D. Blanco-Melo, B. E. Nilsson-Payant, W.-C. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.04.026 // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, iss. 5. – P. 1036–1045.E9.

26. Blodgett, D. M. Novel Observations From Next-Generation RNA Sequencing of Highly Purified Human Adult and Fetal Islet Cell Subsets / D. M. Blodgett, A. Nowosielska, S. Afik [et al.]. – DOI 10.2337/db15-0039 // *Diabetes.* – 2015 Sep. – Vol. 64 (9). – P. 3172–3181.

27. Blume, C. A novel ACE2 isoform is expressed in human respiratory epithelia and is upregulated in response to interferons and RNA respiratory virus infection / C. Blume, C. L. Jackson, C. M. Spalluto [et al.]. – DOI 10.1038/s41588-020-00759-x // *Nat. Genet.* – 2021 Feb. – Vol. 53 (2). – P. 205–214.

28. Bode, B. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States / B. Bode, V. Garrett, J. Messler [et al.]. – DOI 10.1177/1932296820924469 // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2020 Jul. – Vol. 14 (4). – P. 813–821.

29. Bornstein, S. R. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection / S. R. Bornstein, R. Dalan, D. Hopkins [et al.]. – DOI 10.1038/s41574-020-0353-9 // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2020 Jun/ – Vol. 16 (6). – P. 297–298.

30. Bornstein, S. R. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 / S. R. Bornstein, F. Rubino, K. Khunti [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-8587(20)30152-2 // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020 Jun. – Vol. 8 (6). – P. 546–550.

31. Bossi, A. C. Lack of Efficacy of SGLT2-i in Severe Pneumonia Related to Novel Coronavirus (nCoV) Infection: No Little Help from Our Friends / A. C. Bossi, F. Forloni, P. Colombelli. – DOI 10.1007/s13300-020-00844-8 // *Diabetes Ther.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1605–1606.

32. Cai, D. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB / D. Cai, M. Yuan, D. F. Frantz [et al.]. – DOI 10.1038/nm1166 // Nat. Med. – 2005 Feb. – Vol. 11 (2). – P. 183–190.
33. Cain, D. W. Immune regulation by glucocorticoids / D. W. Cain, J. A. Cidlowski. – DOI 10.1038/nri.2017.1 // Nat. Rev. Immunol. – 2017 Apr. – Vol. 17 (4). – P. 233–247.
34. Cariou, B. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study / B. Cariou, S. Hadjadj, M. Wargny [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-020-05180-x // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63. – P. 1500–1515.
35. Carr, R. D. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men / R. D. Carr, M. O. Larsen, K. Jelic [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2009-2054 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010 Feb. – Vol. 95 (2). – P. 872–878.
36. Caussy, C. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France Caussy C., Pattou F., Wallet F. [et al.] ; COVID Outcomes HCL Consortium and Lille COVID–Obesity Study Group. – DOI 10.1016/S2213-8587(20)30160-1 // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020 Jul. – Vol. 8 (7). – P. 562–564.
37. Cely, C. M. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness / C. M. Cely, P. Arora, A. A. Quartin [et al.]. – DOI 10.1378/chest.126.3.879 // Chest. – 2004 Sep. – Vol. 126 (3). – P. 879–887.
38. Chamnanphon, M. Host genetic factors of COVID-19 susceptibility and disease severity in a Thai population / M. Chamnanphon, M. Pongpanich, T. B. Suttichet. – DOI 10.1038/s10038-021-01009-6 // J. Hum. Genet. – 2022 May. – Vol. 67 (5). – P. 295–330.
39. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 / American Diabetes Association. – DOI 10.2337/dc2320-1506 // Diabetes Care. – 2021 Jan. – Vol. 44 (Suppl. 1). – P. S15–S33.
40. Coppelli, A. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19

Study / A. Coppelli, R. Giannarelli, M. Aragona [et al.] ; Pisa COVID-19 Study Group. – DOI 10.2337/dc20-1380 // Diabetes Care. – 2020 Oct. – Vol. 43 (10). – P. 2345–2348.

41. Corral-Gudino, L. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia / L. Corral-Gudino, A. Bahamonde, F. Arnaiz-Revillas [et al.]. – DOI 10.1007/s00508-020-01805-8 // Wien Klin. Wochenschr. – 2021. – Vol. 133. – P. 303–311.

42. Cosic, I. RRM Prediction of Erythrocyte Band3 Protein as Alternative Receptor for SARS-CoV-2 Virus / I. Cosic D. Cosic, I. Loncarevic. – DOI 10.3390/app10114053 // Appl. Sci. – 2020. – Vol. 10. – P. 4053.

43. COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale/ URL: <https://c19-yrs.com> (дата обращения: 15.12.2021).

44. Cromer, S. J. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes / Cromer S. J., Colling C., Schatoff D. [et al.]. – DOI 10.1016/j.jdiacomp.2022.108145 // J. Diabetes Complications. – 2022 Apr. – Vol. 36 (4). – P. 108145.

45. de-Madaria, E. Increased Amylase and Lipase in Patients With COVID-19 Pneumonia: Don't Blame the Pancreas Just Yet! / E. de-Madaria, K. Siau, K. Cárdenas-Jaén. – DOI 10.1053/j.gastro.2020.04.044 // Gastroenterology. – 2021 Apr. – Vol. 160 (5). – P. 1871.

46. Dequin, P.–F. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Randomized Clinical Trial / P.-F. Dequin, N. Heming, F. Meziani [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.16761 // JAMA. – 2020. – № 324 (13). – P. 1298–1306.

47. Desruisseaux, M. S. Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease / M. S. Desruisseaux, Nagajyothi, M. E. Trujillo [et al.]. – DOI 10.1128/IAI.01455-06 // Infect. Immun. – 2007 Mar. – Vol. 75 (3). – P. 1066–1078.

48. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / The Recovery Collaborative Group. – DOI 10.1056/NEJMoa2021436 // N. Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 384. – P. 693–704.



49. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 / American Diabetes Association. – DOI 10.2337/dc18-S014 // Diabetes Care. – 2018 Jan. – Vol. 41 (Suppl. 1). – P. S144–S151.

50. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 / American Diabetes Association. – DOI 10.2337/dc21-S015 // Diabetes Care. – 2021 Jan. – Vol. 44 (Suppl. 1). – P. S211–S220.

51. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 / American Diabetes Association Professional Practice Committee ; American Diabetes Association Professional Practice Committee ; B. Draznin, V. R. Aroda, G. Bakris [et al.]. – DOI 10.2337/dc22-S016 // Diabetes Care. – 2022 Jan 1. – Vol. 45 (Suppl. 1). – P. S244–S253.

52. Dungan, K. M. Stress hyperglycaemia / K. M. Dungan, S. S. Braithwaite, J. C. Preiser. – DOI 10.1016/S0140-6736(09)60553-5 // Lancet. – 2009 May 23. – Vol. 373 (9677). – P. 1798–1807.

53. Edalatifard, M. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial / M. Edalatifard, M. Akhtari, M. Salehi [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.02808-2020 // Eur. Respir. J. – 2020 Dec 24/ – Vol. 56 (6). – Article ID: 2002808.

54. Egi, M. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes / M. Egi, R. Bellomo, E. Stachowski [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0b013e318181039a // Crit. Care Med. – 2008 Aug. – Vol. 36 (8). – P. 2249–2255

55. Egi, M. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes / M. Egi, R. Bellomo, E. Stachowski [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0b013e318181039a // Crit. Care Med. – 2008 Aug. – Vol. 36 (8). – P. 2249–2255.

56. Emami, A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis / A. Emami, F. Javanmardi, N. Pirbonyeh, A. Akbari. – DOI 10.22037/aaem.v8i1.600 // Archives of Academic Emergency Medicine. – 2020. – Vol. 8, No. 1. – P. e35.

57. Eskandarani, R. M. Diabetic Ketoacidosis on Hospitalization with COVID-19 in a Previously Nondiabetic Patient: A Review of Pathophysiology / R. M. Eskandarani, S. Sawan. – DOI 10.1177/1179551420984125 // Clin. Med. Insights. Endocrinol. Diabetes. – 2020 Dec 24. – Vol. 13. – Article ID:1179551420984125.

58. Esteve, E. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism / E. Esteve, W. Ricart, J. M. Fernández-Real. – DOI 10.1016/j.clnu.2004.08.004 // Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 24, iss. 1. – P. 16–31

59. Fadini, G. P. Exposure to dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes: A case-control study / G. P. Fadini, M. L. Morieri, E. Longato [et al.]. – DOI 10.1111/dom.14097 // Diabetes Obes. Metab. – 2020 Oct. – Vol. 22 (10). – P. 1946–1950.

60. Fadini, G. P. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration / G. P. Fadini, M. L. Morier, F. Boscari [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2020.108374 // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2020. – Vol. 168. – Article ID 108374.

61. Faisal, H. Unexplained Methemoglobinemia in Coronavirus Disease 2019: A Case Report / Faisal H., Bloom A., Gaber A O. – DOI 10.1213/XAA.0000000000001287 // A A Pract. – 2020 Jul. – Vol. 14 (9). – P. e01287.

62. Falciglia, M. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis / Falciglia M., Freyberg R. W., Almenoff P. L. [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0b013e3181b083f7 // Crit. Care Med. – 2009 Dec. – Vol. 37 (12). – P. 3001–3009.

63. Farrokhi F. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients / F. Farrokhi, D. Smiley, G. E. Umpierrez. – DOI 10.1016/j.beem.2011.05.004 // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011 Oct. – Vol. 25 (5). – P. 813–824.

64. Fignani, D. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic  $\beta$ -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature / D. Fignani, G. Licata, N. Brusco. – DOI 10.3389/fendo.2020.596898 // Front Endocrinol. (Lausanne). – 2020 Nov 13. – Vol. 11. – Article ID: 596898

65. Filippi, C. M. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons / C. M. Filippi, M. G. von Herrath. – DOI 10.2337/db07-1023 // Diabetes. – 2008 Nov. – Vol. 57 (11). – P. 2863–2871.
66. Garg, S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 / S. Garg, L. Kim, M. Whitaker [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm6915e3 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2020 Apr 17. – Vol. 69 (15). – P. 458–464.
67. Gayoso-Diz, P. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study / Gayoso-Diz P., A. Otero-González, M. X. Rodriguez-Alvarez [et al.]. – DOI 10.1186/1472-6823-13-47 // BMC Endocr. Disord. – 2013 Oct 16. – Vol. 13. – P. 47.
68. Gerganova, A. Stress Hyperglycemia, Diabetes Mellitus and COVID-19 Infection: Risk Factors, Clinical Outcomes and Post-Discharge Implications / A. Gerganova, Y. Assyov, Z. Kamenov. – DOI 10.3389/fcdhc.2022.826006 // Front. Clin. Diabetes Healthc. – 2022. – Vol. 3. – P. 826006.
69. Ghosha, A. Glycemic parameters in patients with new-onset diabetes during COVID-19 pandemic are more severe than in patients with new-onset diabetes before the pandemic: NOD COVID India Study / A. Ghosha, R. M. Anjanab, C. S. S. Ranib [et al.]. – DOI 10.1016/j.dsx.2020.12.033 // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2021. – Vol. 15, iss. 1. – P. 215–220.
70. Gibson, S. C. The endocrine response to critical illness: update and implications for emergency medicine / S. C. Gibson, D. A. Hartman, J. M. Schenck [et al.]. – DOI 10.1016/j.emc.2005.03.015 // Emerg. Med. Clin. North Am. – 2005 Aug. – № 23 (3). – P. 3909–3929.
71. Greci, L. S. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia / L. S. Greci, M. Kailasam, S. Malkani [et al.]. – DOI 10.2337/diacare.26.4.1064 // Diabetes Care. – 2003 Apr. – Vol. 26 (4). – P. 1064–1068.
72. Gregg, E. W. Diabetes and COVID-19: Population Impact 18 Months Into the Pandemic / E. W. Gregg, M. K. Sophiea, M. Weldegiorgis. – DOI 10.2337/dci21-0001 // Diabetes Care. – 2021 Sep. – Vol. 44 (9). – P. 1916–1923.

73. Guan, W. J. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan, W. H. Liang, Y. Zhao [et al.] ; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 // *Eur. Respir. J.* – 2020 May 14. – Vol. 55 (5). – Article ID: 2000547.

74. Gulliford, M. C. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population / M. C. Gulliford, J. Charlton, R. Latinovic. – DOI 10.2337/dc06-1499 // *Diabetes Care.* – 2006 Dec. – Vol. 29 (12). – P. 2728–2729.

75. Gurwitz, J. H. Glucocorticoids and the Risk for Initiation of Hypoglycemic Therapy / J. H. Gurwitz, R. L. Bohn, R. J. Glynn [et al.]. – DOI 10.1001/archinte.1994.00420010131015 // *Arch Intern Med.* – 1994. – № 154 (1). – P. 97–101.

76. Han, Y. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids / Y. Han, X. Duan, L. Yang [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2901-9 // *Nature.* – 2021 Jan. – Vol. 589 (7841). – P. 270–275.

77. Hasan, S. S. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients / S. S. Hasan, C. S. Kow, A. Bain [et al.]. – DOI 10.1080/14656566.2020.1837114 // *Expert Opin Pharmacother.* – 2021 Feb. – Vol. 22 (2). – P. 229–240.

78. Henley, D. E. 2.6.3 The endocrine response to stress / D. E. Henley, J. M. Kaye, S. L. Lightman // *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes* (2 edn) / J. A. H. Wass (ed.) [et al.]. – Oxford University Press, 2011 July. – DOI 10.1093/med/9780199235292.003.2249.

79. Hikmet, F. The protein expression profile of ACE2 in human tissues / F. Hikmet, L. Méar, Å. Edvinsson [et al.]. – DOI 10.15252/msb.20209610 // *Mol. Syst. Biol.* – 2020 Jul. – Vol. 16 (7). – P. e9610.

80. Holman, N. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study / N. Holman, P. Knighton, P. Kar [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-8587(20)30271-0 // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020 Oct. – Vol. 8 (10). – P. 823–833.

81. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients / NICE-SUGAR Study Investigators. – DOI 10.1056/NEJMoa0810625 // N. Engl. J. Med. – 2009 Mar 26. – Vol. 360 (13). – P. 1283–1289.

82. Inzucchi, S. E. Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting / S. E. Inzucchi. – DOI 10.1056/NEJMcp060094 // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1903–1911

83. Jeronimo, C. M. P. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial / Jeronimo C. M. P., Farias M. E. L., Val F. F. A. [et al.]. – DOI 10.1093/CID/CIAA1177 // Clin. Infect. Dis. – 2021 May 4. – Vol. 72 (9). – P. e373–e381.

84. Joseph, L. Cytokines in coagulation and thrombosis: a preclinical and clinical review / L. Joseph, L. M. Fink, M. Hauer-Jensen. – DOI 10.1097/00001721-200203000-00005 // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2002 Mar. – Vol. 13 (2). – P. 105–116

85. Kahaly G. J. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy / G. J. Kahaly, S. Pitz, G. Hommel, M. Dittmar. – DOI 10.1210/jc.2005-0148 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005 Sep. – Vol. 90 (9). – P. 5234–5240.

86. Kahn, S. E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes / S. E. Kahn. – DOI 10.1007/s00125-002-1009-0 // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 3–19/

87. Kayhan, S. The evaluation of pancreas  $\beta$ -cell autoantibodies in non-diabetic COVID-19 patients / S. Kayhan, S. Hepsen, H. K. Kalkisim [et al.]. – DOI 10.20945/2359-3997000000498 // Arch. Endocrinol. Metab. – 2022 Sept 08. – Vol. 66 (4). – P. 459–465.

88. Kemmler, W. Studies on the conversion of proinsulin to insulin. 3. Studies in vitro with a crude secretion granule fraction isolated from rat islets of Langerhans / W. Kemmler, D. F. Steiner, J. Borg. – DOI 10.1016/S0021-9258(19)43699-5 // J. Biol. Chem. – 1973 Jul 10. – Vol. 248 (13). – P. 4544–4551.

89. Kershaw, E. E. Adipose tissue as an endocrine organ / E. E. Kershaw, J. S. Flier. – DOI 10.1210/jc.2004-0395 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004 Jun. – Vol. 89 (6). – P. 2548–2556.

90. Khatkov, I. E. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment / I. E. Khatkov, I. V. Maev, S. R. Abdulkhakov [et al.]. – DOI 10.26442/terarkh201890813-26 // Ter. Arkh. – 2018 Aug 27. – Vol. 90 (8). – P. 13–26.

91. Khovidhunkit, W. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host / W. Khovidhunkit, M. S. Kim, R. A. Memon [et al.]. – DOI 10.1194/jlr.R300019-JLR200 // J. Lipid. Res. – 2004 Jul. – Vol. 45 (7). – P. 1169–1196.

92. Kosiborod, M. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes / M. Kosiborod, S. S. Rathore, S. E. Inzucchi. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517839 // Circulation. – 2005 Jun 14. – Vol. 111 (23). – P. 3078–3086.

93. Krinsley, J. S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients / J. S. Krinsley. – DOI 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2 // Crit. Care Med. – 2008 Nov. – Vol. 36 (11). – P. 3008–3013.

94. Kusmartseva, I. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19 / I. Kusmartseva, W. Wu, F. Syed [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmet.2020.11.005 // Cell Metabolism. – 2020. – Vol. 32, iss. 6. – P. 1041–1051.e6.

95. Lampasona, V. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study / V. Lampasona, M. Secchi, M. Scavini [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-020-05284-4 // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63. – P. 2548–2558.

96. Lanza-Jacoby, S. Triglyceride kinetics, tissue lipoprotein lipase, and liver lipogenesis in septic rats / S. Lanza-Jacoby, A. Tabares. – DOI

10.1152/ajpendo.1990.258.4.E678 // *Am. J. Physiol.* – 1990 Apr. – Vol. 258 (4 Pt 1). – P. E678–85.

97. Lee, S.-H. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies / S.-H. Lee, S.-Y. Park, C. S. Choi. – DOI 10.4093/dmj.2021.0280 // *Diabetes Metab. J.* – 2022 Jan. – Vol. 46 (1). – P. 15–37.

98. Li, H. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19 / H. Li, S. Tian, T. Chen [et al.]. – DOI 10.1111/dom.14099 // *Diabetes Obes. Metab.* – 2020 Oct. – Vol. 22 (10). – P. 1897–1900.

99. Liu, F. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection / F. Liu, X. Long, B. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.cgh.2020.04.040 // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2020. – Vol. 18. – P. 2128–2130.

100. Liu, X. X. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis / X. X. Liu, X. M. Zhu, Q. Miao [et al.]. – DOI 10.1159/000365892 // *Ann. Nutr. Metab.* – 2014. – Vol. 65 (4). – P. 324–332.

101. Liu, Y. Diabetes, even newly defined by HbA1c testing, is associated with an increased risk of in-hospital death in adults with COVID-19 / Y. Liu, R. Lu, J. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/s12902-021-00717-6 // *BMC Endocr. Disord.* – 2021 Mar 26. – Vol. 21 (1). – P. 56.

102. Ma, W. X. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19 / W. X. Ma, X. W. Ran. – DOI 10.12182/20200360606 // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2020 Mar. – Vol. 51 (2). – P. 146–150.

103. Mahardhika, G. S. Hyperglycemia Induced by COVID-19 with and without Present Diabetes: A Systematic Review / G. S. Mahardhika. – DOI 10.24123/kesdok.V2i2.4431 // *Keluwih: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran.* – 2021. – Vol. 2, № 2. – P. 64–74.

104. Mapping the human genetic architecture of COVID-19 / COVID-19 Host Genetics Initiative. – DOI 10.1038/s41586-021-03767-x // *Nature.* – 2021 Dec. – Vol. 600 (7889). – P. 472–474.

105. Marchand, L. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19 / L. Marchand, M. Pecquet, C. Luyton. – DOI 10.1007/s00592-020-01570-0 // *Acta Diabetol.* – 2020. – Vol. 57. – P. 1265–1266.
106. Marcovecchio, M. L. Complications of Acute and Chronic Hyperglycemia / M. L. Marcovecchio. – DOI 10.17925/USE.2017.13.01.17 // *US Endocrinology.* – 2017. – Vol. 13 (1). – P. 17–21
107. Matthews, D. R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.]. – DOI 10.1007/BF00280883 // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
108. Merzon, E. Haemoglobin A1c is a predictor of COVID-19 severity in patients with diabetes / Merzon E., Green I., Shpigelman M. [et al.]. – DOI 10.1002/dmrr.3398 // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2021 Jul. – Vol. 37 (5). – P. e3398.
109. Metwally, A. A. COVID-19-Induced New-Onset Diabetes: Trends and Technologies / A. A. Metwally, P. Mehta, B. S. Johnson [et al.]. – DOI 10.2337/dbi21-0029 // *Diabetes.* – 2021 Dec. – Vol. 70 (12). – P. 2733–2744.
110. Mezalek, Z. T. COVID-19 Associated Coagulopathy and Thrombotic Complications / Z. T. Mezalek, H. Khibri, W. Ammouri [et al.]. – DOI 10.1177/1076029620948137 // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2020 Jan-Dec. – Vol. 26. – Article ID: 1076029620948137.
111. Molinari, C. Dysglycemia after COVID-19 pneumonia: a six-month cohort study / C. Molinari, A. Laurenzi, A. Caretto [et al.]. – DOI 10.1007/s00592-021-01751-5 // *Acta Diabetol.* – 2021 Nov. – Vol. 58 (11). – P. 1481–1490.
112. Montefusco, L. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection / L. Montefusco, M. Ben Nasr, F. D'Addio [et al.]. – DOI 10.1038/s42255-021-00407-6 // *Nat. Metab.* – 2021 Jun. – Vol. 3 (6). – P. 774–785
113. Morse, J. S. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV / J. S. Morse, T. Lalonde, S. Xu, W. Liu. – DOI 10.1002/cbic.202000047 // *Chem. Bio. Chem.* – 2020. – Vol. 21. – P. 730.



114. Müller, J. A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas / J. A. Müller, R. Groß, C. Conzelmann [et al.]. – DOI 10.1038/s42255-021-00347-1 // *Nat. Metab.* – 2021 Feb. – Vol. 3 (2). – P. 149–165.

115. Müller, M. A. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. A. Müller, C. Drosten, S. Pöhlmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.02.052 // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, iss. 2. – P. 271–280.E8.

116. Nils E. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) — Are we neglecting an important disease? / E. Nils, R. G. Bretzel. – DOI 10.1016/j.ejim.2012.12.017 // *European Journal of Internal Medicine.* – 2013. – Vol. 24, № 3. – P. 203–206.

117. Onabajo, O. O. Interferons and viruses induce a novel truncated ACE2 isoform and not the full-length SARS-CoV-2 receptor / O. O. Onabajo, A. R. Banday, M. L. Stanifer [et al.]. – DOI 10.1038/s41588-020-00731-9 // *Nat. Genet.* – 2020 Dec. – Vol. 52 (12). – P. 1283–1293.

118. Onder, G. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro. – DOI 10.1001/jama.2020.4683 // *JAMA.* – 2020 May 12. – Vol. 323 (18). – P. 1775–1776.

119. Orci, L. Conversion of proinsulin to insulin occurs coordinately with acidification of maturing secretory vesicles / L. Orci, M. Ravazzola, M. Amherdt [et al.]. – DOI 10.1083/jcb.103.6.2273 // *J. Cell Biol.* – 1986 Dec. – Vol. 103(6 Pt 1). – P. 2273–2281.

120. Ouchi, N. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, K. Walsh. – DOI 10.1038/nri2921 // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011 Feb. – Vol. 11 (2). – P. 85–97.

121. Pala, R. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature / R. Pala, M. Banerjeeb, U. Yadavc, S. Bhattacharjeed. – DOI 10.1016/j.dsx.2020.08.015 // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2020. – Vol. 14, iss. 6. – P. 1563–1569.

122. Pasquel, F. J. Individualizing Inpatient Diabetes Management During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic / F. J. Pasquel, G. E. Umpierrez. – DOI 10.1177/1932296820923045 // J. Diabetes Sci. Technol. – 2020 Jul. – Vol. 14 (4). – P. 705–707.

123. Pérez, A. Insulin Therapy in Hospitalized Patients / A. Pérez, A. Ramos, G. Carreras. – DOI 10.1097/MJT.0000000000001078 // Am. J. Ther. – 2020 Jan/Feb. – Vol. 27 (1). – P. e71-e78.

124. Pettus, J. Importance of diabetes management during the COVID-19 pandemic / J. Pettus, N. Skolnik. – DOI 10.1080/00325481.2021.1978704 // Postgrad. Med. – 2021 Nov. – Vol. 133 (8). – P. 912–919/

125. Pfützner, A. Elevated intact proinsulin levels are indicative of Beta-cell dysfunction, insulin resistance, and cardiovascular risk: impact of the antidiabetic agent pioglitazone / A. Pfützner, T. Forst. – DOI 10.1177/193229681100500333 // J. Diabetes Sci. Technol. – 2011 May 1. – Vol. 5 (3). – P. 784–793

126. Rabi, F. A. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far / F. A. Rabi, M. S. Al Zoubi, G. A. Kasasbeh [et al.]. – DOI 10.3390/pathogens9030231 // Pathogens. – 2020 Mar 20. – Vol. 9 (3). – P. 231.

127. Rad, F. The Relationship between Inflammatory Cytokines and Coagulopathy in Patients with COVID-19 / F. Rad, A. Dabbagh, A. Dorgalaleh, A. Biswas. – DOI 10.3390/jcm10092020 // J. Clin. Med. – 2021 May 9. – Vol. P. 10 (9). – P. 202.

128. Radin, M. S. Inhibition or deletion of the lipopolysaccharide receptor Toll-like receptor-4 confers partial protection against lipid-induced insulin resistance in rodent skeletal muscle / M. S. Radin, S. Sinha, B. A. Bhatt [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-007-0861-3 // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51. – P. 336–346.

129. Ramos, A. Transition from intravenous insulin to subcutaneous long-acting insulin in critical care patients on enteral or parenteral nutrition / Ramos A., Zapata L., Vera P. [et al.]. – DOI 10.1016/j.endinu.2017.08.005 // Endocrinol. Diabetes Nutr. – 2017 Dec. – Vol. 64 (10). – P. 552–556.

130. Rau, C. S. Stress-Induced Hyperglycemia in Diabetes: A Cross-Sectional Analysis to Explore the Definition Based on the Trauma Registry Data / C. S. Rau, S. C.

Wu, Y. C. Chen [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph14121527 // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2017 Dec 7. – Vol. 14 (12). – P. 1527.

131. Rawla, P. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis / P. Rawla, S. S. Bandaru, A. R. Vellipuram. – DOI 10.14740/gr858w // Gastroenterology Res. – 2017 Jun. – Vol. 10 (3). – P. 153–158.

132. Rawshani, A. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study / Rawshani A., Kjölhede E. A., Rawshani A. [et al.]. – DOI 10.1016/j.lanepe.2021.100105 // Lancet Reg. Health Eur. – 2021 May. – Vol. 4. – P. 100105

133. Rayman, G. New Guidance on Managing Inpatient Hyperglycaemia during the COVID-19 Pandemic G. Rayman, A. Lumb, B. Kennon [et al.]. – DOI 10.1111/dme.14327. – 2020 Jul. – Vol. 37 (7). – P. 1210–1213.

134. Resmini, E. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities / E. Resmini, F. Minuto, A. Colao [et al.]. – DOI 10.1007/s00592-009-0112-9 // Acta Diabetol. – 2009. – Vol. 46. – P. 85–95.

135. Richard, C. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy / C. Richard, M. Wadowski, S. Goruk [et al.]. – DOI 10.1136/bmjdr-2016-000379 // BMJ Open Diabetes Res. Care. – 2017 May 8. – Vol. 5 (1). – Article ID: e000379.

136. Ritter, L. A. The Impact of Corticosteroids on Secondary Infection and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients / L. A. Ritter, N. Britton, E. L. Heil [et al.]. – DOI 10.1177/08850666211032175 // J. Intensive Care Med. – 2021 Oct. – Vol. 36 (10). – P. 1201–1208.

137. Roca-Ho, H. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse / H. Roca-Ho, M. Riera, V. Palau [et al.]. – DOI 10.3390/ijms18030563 // Int. J. Mol. Sci. – 2017 Mar 5. – Vol. 18 (3). – P. 563.

138. Saand, A. R. Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? / A. R. Saand, M. Flores, T. Kewan [et al.]. – DOI 10.1111/1753-0407.13137 // J. Diabetes. – 2021 Mar. – Vol. 13 (3). – P. 253–260.

139. Salehi, M. Obesity and cortisol status / M. Salehi, A. Ferenczi, B. Zumoff. – DOI 10.1055/s-2005-861374 // *Horm. Metab. Res.* – 2005 Apr. – Vol. 37 (4). – P. 193–197.
140. Sardu, C. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? / C. Sardu, N. D'Onofrio, M. L. Balestrieri [et al.]. – DOI 10.2337/dc20-0723 // *Diabetes Care.* – 2020 Jul. – Vol. 43 (7). – P. 1408–1415.
141. Sathish, T. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / T. Sathish, N. Kapoor, Y. Cao [et al.]. – DOI 10.1111/dom.14269 // *Diabetes Obes. Metab.* – 2021 Mar. – Vol. 23 (3). – P. 870–874.
142. Sawadogo, W. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis / W. Sawadogo, M. Tsegaye, A. Gizaw, T. Adera. – DOI 10.1136/bmjnph-2021-000375 // *BMJ Nutr. Prev. Health.* – 2022 Jan 19. – Vol. 5 (1). – P. 10–18.
143. Shafiee, A. Comparison of COVID-19 outcomes in patients with Type 1 and Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // A Shafiee, M. M. Teymouri Athar, M. Nassar [et al.]. – DOI 10.1016/j.dsx.2022.102512 // *Diabetes Metab Syndr.* – 2022 Jun. – № 16 (6). – P. 102512.
144. Shehav-Zaltzman, G. Remote Glucose Monitoring of Hospitalized, Quarantined Patients With Diabetes and COVID-19 / G. Shehav-Zaltzman, G. Segal, N. Konvalina, A. Tirosh. – DOI 10.2337/dc20-0696 // *Diabetes Care.* – 2020 Jul. – Vol. 43 (7). – P. e75–e76.
145. Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. / Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. – DOI 10.3389/fendo.2022.909874 // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 9;13: 909874.
146. Shi, H. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.]. – DOI 10.1172/JCI28898 // *J. Clin. Invest.* – 2006 Nov. – Vol. 116 (11). – P. 3015–3020.

147. Shrestha, D. B. New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis / D. B. Shrestha, P. Budhathoki, S. Raut [et al.]. – DOI 10.5501/wjv.v10.i5.275 // World J. Virol. – 2021 Sep 25. – Vol. 10 (5). – P. 275–287.

148. Simonnet, A. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et al.]. – DOI 10.1002/oby.22831 // Obesity. – 2020. – Vol. 28. – P. 1195–1199.

149. Singh, A. K. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations / A. K. Singh, R. Gupta, A. Ghosh, A. Misra. – DOI 10.1016/j.dsx.2020.04.004 // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2020. – Vol. 14. – P. 303–310.

150. Smith, S. M. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19 / S. M. Smith, A. Boppana, J. A. Traupman [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.26227 // J. Med. Virol. – 2021. – Vol. 93. – P. 409–415.

151. Smith, S. M. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes and obesity is associated with severe Covid-19 / S. M. Smith, A. Boppana, J. A. Traupman [et al.]. – DOI 10.1101/2020.06.04.20122507 // COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv. – 05.06.2020.

152. Sobczak, A. I. S. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes / A. I. S. Sobczak, A. J. Stewart. – DOI 10.3390/ijms20246345 // Int. J. Mol. Sci. – 2019 Dec 16. – Vol. 20 (24). – P. 6345.

153. Statistics with Confidence / ed. D. G. Altman, D. Machin, T. N. Bryant, M. J. Gardner. – 2nd Ed. – BMJ Books, 2000. – 240 p. – ISBN 0-7279-1375-1. – DOI 10.1136/pmj.77.908.423d

154. Suleyman, G. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit / G. Suleyman, R. A. Fadel, K. M. Malette [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270 // JAMA Netw Open. – 2020 Jun 1. – Vol. 3 (6). – P. e2012270.

155. Sun, Z. Mass Spectrometry Analysis of Newly Emerging Coronavirus HCoV-19 Spike Protein and Human ACE2 Reveals Camouflaging Glycans and Unique Post-Translational Modifications / Z. Sun, K. Ren, X. Zhang [et al.]. – DOI 10.1101/2020.04.29.068098 // *Engineering (Beijing)*. – 2021 Oct. – Vol. 7 (10). – P. 1441–1451.

156. Suwanwongse, K. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases / K. Suwanwongse, N. Shabarek. – DOI 10.1002/jmv.26339 // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93. – P. 1150–1153.

157. Tang, X. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial / Tang X., Feng Y. M., Ni J. X. [et al.]. – DOI 10.1159/000512063 // *Respiration*. – 2021. – Vol. 100 (2). – P. 116–126.

158. Tang, X. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation / X. Tang, S. Uhl, T. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmet.2021.05.015 // *Cell Metabolism*. – 2021. – Vol. 33, iss. 8. – P. 1577–1591.E7

159. Then, C. Proinsulin to insulin ratio is associated with incident type 2 diabetes but not with vascular complications in the KORA F4/FF4 study / C. Then, C. Gar, B. Thorand [et al.]. – DOI 10.1136/bmjdr-2020-001425 // *BMJ Open Diabetes Res. Care*. – 2020 May. – Vol. 8 (1). – P. e001425.

160. Tirkes, T. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography / T. Tirkes, Z. K. Shah, N. Takahashi [et al.] ; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. – DOI 10.1148/radiol.2018181353 // *Radiology*. – 2019 Jan. – Vol. 290 (1). – P. 207–215.

161. Tomazini, B. M. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. The CoDEX Randomized Clinical Trial / B. M. Tomazini, I. S. Maia, A. B. Cavalcanti [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.17021 // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324 (13). – P. 1307–1316.

162. Tsalamandris, S. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives / S. Tsalamandris, A. S. Antonopoulos, E. Oikonomou [et al.]. – DOI 10.15420/ecr.2018.33.1 // Eur. Cardiol. – 2019 Apr. – Vol. 14 (1). – P. 50–59.

163. Tura, A. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: Comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT / A. Tura, A. Kautzky-Willer, G. Pacini. – DOI 10.1016/j.diabres.2005.10.005 // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2006. – Vol. 72, iss. 3. – P. 298–301.

164. Umpierrez, G. E. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline / G. E. Umpierrez, R. Hellman, M. T. Korytkowski [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2011-2098 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012 Jan. – Vol. 97 (1). – P. 16–38.

165. Unnikrishnan R. Drugs affecting HbA1c levels / R. Unnikrishnan, R. M. Anjana, V. Mohan. – DOI 10.4103/2230-8210.98004 // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2012 Jul. – Vol. 16 (4). – P. 528–531.

166. Vaduganathan, M. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 / Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMSr2005760 // N. Engl. J. Med. – 2020 Apr 23. – Vol. 382 (17). – P. 1653–1665.

167. Van den Berghe, G. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms / G. Van den Berghe, F. de Zegher, R. Bouillon. – DOI 10.1210/jcem.83.6.4763 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998 Jun. – Vol. 83 (6). – P. 1827–1834.

168. Van den Berghe, G. Endocrine evaluation of patients with critical illness / G. Van den Berghe. – DOI 10.1016/s0889-8529(03)00005-7 // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2003 Jun. – Vol. 32 (2). – P. 385–410.

169. Vegiopoulos, A. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases / A. Vegiopoulos, S. Herzig. – DOI 10.1016/j.mce.2007.05.015 // Mol. Cell. Endocrinol. – 2007 Sep 15. – Vol. 275 (1-2). – P. 43–61.

170. Viana, M. V. Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients / M. V. Viana, R. B. Moraes, A. R. Fabbrin [et al.]. – DOI 10.5935/0103-507X.20140011 // Rev. Bras. Ter. Intensiva. – 2014 Jan-Mar. – Vol. 26 (1). – P. 71–76.

171. Villar, J. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial / J. Villar, J. M. Añón, C. Ferrando [et al.] ; DEXA-COVID19 Network. – DOI 10.1186/s13063-020-04643-1 // Trials. – 2020 Aug 16. – Vol. 21 (1). – P. 717.

172. Wang, S. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study / S. Wang, P. Ma, S. Zhang [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-020-05209-1 // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63. – P. 2102–2111.

173. Wang, Z. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients / Z. Wang, Z. Du, F. Zhu. – DOI 10.1016/j.diabres.2020.108214 // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2020. – Vol. 164. – Article ID: 108214.

174. Weinmann, M. Stress-induced hormonal alterations / M. Weinmann. – DOI 10.1016/s0749-0704(05)70148-2 // Crit. Care Clin. – 2001 Jan. – Vol. 17 (1). – P. 1–10.

175. Wenzhong, L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism / L. Wenzhong, L. Hualan. – DOI 10.26434/chemrxiv.11938173.v9 // ChemRxiv. – Cambridge : Cambridge Open Engage, 2020.

176. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. 2020. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.

177. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. – URL: <https://covid19.who.int/>.

178. Wu, C.-T. SARS-CoV-2 infects human pancreatic  $\beta$  cells and elicits  $\beta$  cell impairment / C.-T. Wu, P. V. Lidsky, Y. Xiao [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmet.2021.05.013 // Cell Metabolism. – 2021. – Vol. 33, iss. 8. – P. 1565–1576.E5.



179. Wu, Z. 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 / Z. Wu, J. M. McGoogan. – DOI 10.1001/jama.2020.2648// JAMA. – 2020 Apr 7. – Vol. 323 (13). – P. 1239–1242.

180. Xiao, J. Z. Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy / J. Z. Xiao, L. Ma, J. Gao [et al.]. – PMID: 15059370 // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2004 Mar. – Vol. 43 (3). – P. 179–182.

181. Xu, H. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu, L. Zhong, J. Deng [et al.]. – DOI 10.1038/s41368-020-0074-x // Int. J. Oral Sci. – 2020 Feb 24. – Vol. 12 (1). – P. 8.

182. Yadav, D. PROspective Evaluation of Chronic Pancreatitis for EpidEmiologic and Translational StuDies: Rationale and Study Design for PROCEED From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer / Yadav D., Park W. G., Fogel E. L. [et al.] ; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). – DOI 10.1097/MPA.0000000000001170 // Pancreas. – 2018 Nov/Dec. – P. 47 (10). – P. 1229–1238.

183. Yanagisawa, S. HbA1c level may be a risk factor for oxygen therapy requirement in patients with coronavirus disease 2019 / S. Yanagisawa, Y. Oikawa, S. Takagi [et al.]. – DOI 10.1111/jdi.13743// J. Diabetes Investig. – 2022 May. – Vol. 13 (5). – P. 909–917.

184. Yang, L. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids / L. Yang, Y. Han, B. E. Nilsson-Payant [et al.]. – DOI 10.1016/j.stem.2020.06.015 // Cell Stem Cell. – 2020 Jul 2. – Vol. 27 (1). – P. 125–136.e7.

185. Yang, Y. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis / Yang Y., Cai Z., Zhang J. – DOI 10.1042/BSR20203584 // Biosci. Rep. – 2021 Feb 26. – Vol. 41 (2). – Article ID: BSR20203584.

186. Yi, H. Clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 infections among diabetics: A retrospective and multicenter study in China / H. Yi, F. Lu, X. Jin [et al.]. – DOI 10.1111/1753-0407.13098 // J. Diabetes. – 2020 Dec. – Vol. 12 (12). – P. 919–928.

187. Zhang, Y. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan / Zhang Y., Li H., Zhang J. [et al.]. – DOI 10.1111/dom.14086 // Diabetes Obes. Metab. – 2020 Aug. – Vol. 22 (8). – P. 1443–1454.

188. Zhou, P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2012-7 // Nature. – 2020 Mar. – Vol. 579 (7798). – P. 270–273.

189. Zhou, W. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia / Zhou W., Ye S., Wang W. [et al.]. – DOI 10.1155/2020/3918723 // J. Diabetes Res. – 2020 Aug 24. – Vol. 2020. – P. 3918723

190. Zhou, Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) / Y. Zhou, J. Chi, W. Lv, Y. Wang. – DOI 10.1002/dmrr.3377 // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2021. – Vol. 37. – P. e3377.

191. Zhu, Y. Falsely elevated hemoglobin A1c due to S-beta+-thalassemia interference in Bio-Rad Variant II Turbo HbA1c assay / Y. Zhu, L. M. Williams. – DOI 10.1016/j.cca.2009.08.009 // Clin. Chim. Acta. – 2009 Nov. – Vol. 409 (1-2). – P. 18–20.

192. Zou, X. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.]. – DOI 10.1007/s11684-020-0754-0 // Front. Med. – 2020. – Vol. 14. – P. 185–192.