

ОСНОВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Лопатин З.В.¹, Фомина Е.В.¹, Токарева Т.П.¹, Матезиус И.Ю.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: 4891190@mail.ru

Новая коронавирусная инфекция является глобальной проблемой здравоохранения, нередко характеризуется тяжелым течением заболевания и приводит к неблагоприятным исходам. Больные сахарным диабетом являются уязвимой категорией лиц при новой коронавирусной инфекции в связи с высоким уровнем летальности. Причинами тяжелого течения заболевания могут служить «цитокиновый шторм», гиперкоагуляция, гипергликемия. «Цитокиновый шторм» провоцирует развитие отека легких, системного капиллярного кровотечения, гипотензивного шока и иногда – развитие полиорганной недостаточности. Гипергликемия связана с высокой активностью «цитокинового шторма» и коррелирует с более высоким уровнем воспаления. Гиперкоагуляция имеет прогностическое значение при риске развития тромботических осложнений. В данном обзоре представлен анализ литературных данных, которые свидетельствуют о более высоком уровне С-реактивного белка, ИЛ-6, лейкоцитов, тромбоцитов и Д-димера у пациентов с сахарным диабетом, больных новой коронавирусной инфекцией, по сравнению с пациентами без сахарного диабета, больными только новой коронавирусной инфекцией. Определение уровня перечисленных маркеров имеет важное значение в лечебно-диагностической тактике ведения данных больных. Своевременный контроль и ранняя коррекция терапии сахарного диабета и новой коронавирусной инфекции должны иметь патогенетическое обоснование.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, сахарный диабет, маркеры тяжелого течения, тяжесть течения, летальность.

THE MAIN PREDICTORS OF THE SEVERE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Lopatin Z.V.¹, Fomina E.V.¹, Tokareva T.P.¹, Matezius I.Y.¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, e-mail: 4891190@mail.ru

The novel coronavirus infection is a global health problem that often leads to severe disease and poor outcomes. Patients with diabetes mellitus are a vulnerable category of people with a new coronavirus infection, due to the high mortality rate. Cytokine storm, hypercoagulability, hyperglycemia can be considered as the causes of the severe course of the disease. Cytokine storm provokes the development of pulmonary edema, systemic capillary bleeding, hypotensive shock and sometimes the development of multiple organ failure. Hyperglycemia is associated with high cytokine storm activity and correlates with higher levels of inflammation. Hypercoagulability has a prognostic value in the risk of developing thrombotic complications. This review presents an analysis of literature data that indicate a higher level of C-reactive protein, IL-6, leukocytes, platelets and D-dimer in patients with diabetes mellitus and novel coronavirus infection compared with patients with novel coronavirus infection. Determining the level of these markers is important in the treatment and diagnostic tactics of managing these patients. Timely control and early correction of the therapy of diabetes mellitus and a new coronavirus infection should have a pathogenetic justification.

Keywords: new coronavirus infection, diabetes mellitus, markers of severe course, severity of course, lethality

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила глобальную пандемию новой коронавирусной инфекции (НКИ), которая охватила к настоящему времени 187 стран мира. Клиническая картина НКИ может характеризоваться как отсутствием симптомов или их умеренным количеством, так и критическими проявлениями заболевания, включая полиорганную недостаточность и смерть.

Сахарный диабет (СД) связан как с более тяжелым течением инфекции во время пандемии НКИ, так и с повышенным риском смерти у госпитализированных пациентов. Риск поступления в отделение интенсивной терапии и госпитальной смертности увеличивается в 2–3 раза из-за наличия у пациентов с пневмонией НКИ сахарного диабета [1].

СД как сопутствующее заболевание при НКИ считается одним из значимых факторов риска развития неблагоприятных исходов вследствие более тяжелого течения инфекции в условиях гипергликемии и других отягощающих факторов у данных пациентов, таких как пожилой возраст, ожирение, высокая частота сопутствующих патологий (артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний). Высокие показатели смертности, осложнения и потребность в интенсивной терапии отражают негативное влияние сахарного диабета на прогноз больных НКИ [2].

Для успешного лечения НКИ на фоне СД важно выявить предикторы неблагоприятных исходов с сочетанием НКИ и СД, чтобы своевременно выбрать оптимальную тактику ведения таких пациентов. Для этого необходимо раскрыть механизмы заболевания, связанные с более тяжелым течением сочетанной патологии, без чего невозможен правильный выбор патогенетической терапии.

Цель исследования – изучить прогностическое значение таких показателей, как СРБ, ИЛ-6, лейкоциты, тромбоциты и Д-димер, у пациентов с сочетанием сахарного диабета второго типа и COVID-19.

В большом количестве современных исследований показано, что больные СД – это наиболее уязвимая категории лиц при НКИ. Так, по статистике, уровень летальности пациентов с СД и коронавирусной инфекцией и пациентов, страдающих только СД, в Китае составляет 7,8% против 2,7%, в США – 28,8% против 6,2%, в Англии – 31,4 % против 14,2% соответственно [3].

По данным многочисленных исследований было выявлено, что существует связь между уровнем СРБ, ИЛ-6, лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов и Д-димера и тяжестью течения НКИ у пациентов с СД. Так, проанализированные данные наглядно демонстрируют, что у пациентов с СД и НКИ имеются более высокие значения данных показателей по сравнению с пациентами, страдающими только НКИ.

В настоящее время рассматриваются несколько патогенетических механизмов связи между СД и тяжестью НКИ. К ним относятся: иммунная дисфункция, повышенная воспалительная нагрузка, вирусная нагрузка.

Иммунная дисфункция влияет на функциональные свойства нейтрофилов. Так, снизилась их хемотаксическая и фагоцитарная способность при СД при повышении скорости апоптоза. Неполноценные нейтрофилы были признаны в качестве медиаторов тяжелого

течения НКИ, так как способствовали развитию острого респираторного дистресс-синдрома через усиленную выработку мощнейших окислителей молекул, таких как супероксидные радикалы и H_2O_2 , и поддержание воспалительного состояния в легких, вызывая выработку провоспалительных цитокинов [4].

V. Brinkmann et al. (2012) выявили, что нейтрофилы высвобождают гранулированные белки и волокна хроматина с образованием внеклеточного матрикса, известного как нейтрофильная внеклеточная ловушка (НВЛ), которая иммобилизует патогены, такие как бактерии и вирусы, и способствует иммунной защите [5]. Однако стойкое образование НВЛ оказывает провоспалительный эффект, как при НКИ, где выработка большого количества НВЛ была связана с сосудистыми осложнениями, повреждением легких и тяжестью заболевания [6].

По результатам исследования W. Zhou et al. (2020), продолжающееся воспаление у пациентов, страдающих сочетанной патологией – СД и НКИ, может являться причиной развития неблагоприятных исходов [7]. Глубокая воспалительная реакция и активация «цитокинового шторма» при НКИ в сочетании с разрушением эндотелиальных клеток с последующим высвобождением прокоагулянтных молекул способствуют активации коагуляционного каскада и развитию тромботических осложнений.

Повышенный уровень ИЛ- 1β у пациентов с НКИ свидетельствует о том, что воспалительному процессу предшествует клеточный пироптоз, опосредованный активацией NOD-подобного рецептора семейства инфламмасомы. Так, при СД окислительный стресс индуцирует образование инфламмасомы NLRP3 через активацию пути NF- κ B [8]. При НКИ активация инфламмасомы происходит с помощью различных механизмов. С одной стороны, проникновение SARS-CoV-2 в клетки альвеолярного эпителия может приводить к их пироптозу, в дальнейшем, как следствие, происходит высвобождение молекул, запускающих активацию NRP3 альвеолярных макрофагов [9]. С другой стороны, вирус связывает рецепторы ACE2 на пневмоцитах, в то время как его N-белки активируют каскад комплемента и высвобождают анафилатоксины C3a и C5a, которые также индуцируют активацию инфламмасомы [10].

Хроническое воспаление играет важную роль в патогенезе диабетических микро- и макрососудистых осложнений, которые, в свою очередь, являются основными факторами риска неблагоприятных исходов НКИ во многих когортах [11, 12, 13].

В проанализированных исследованиях был изучен уровень С-реактивного белка (СРБ) у больных НКИ и СД [14, 15]. Было установлено, что уровень данного маркера достоверно выше у пациентов, страдающих НКИ и СД, чем у пациентов только с НКИ. Результаты представлены на рисунке 1 [16, 17, 18].

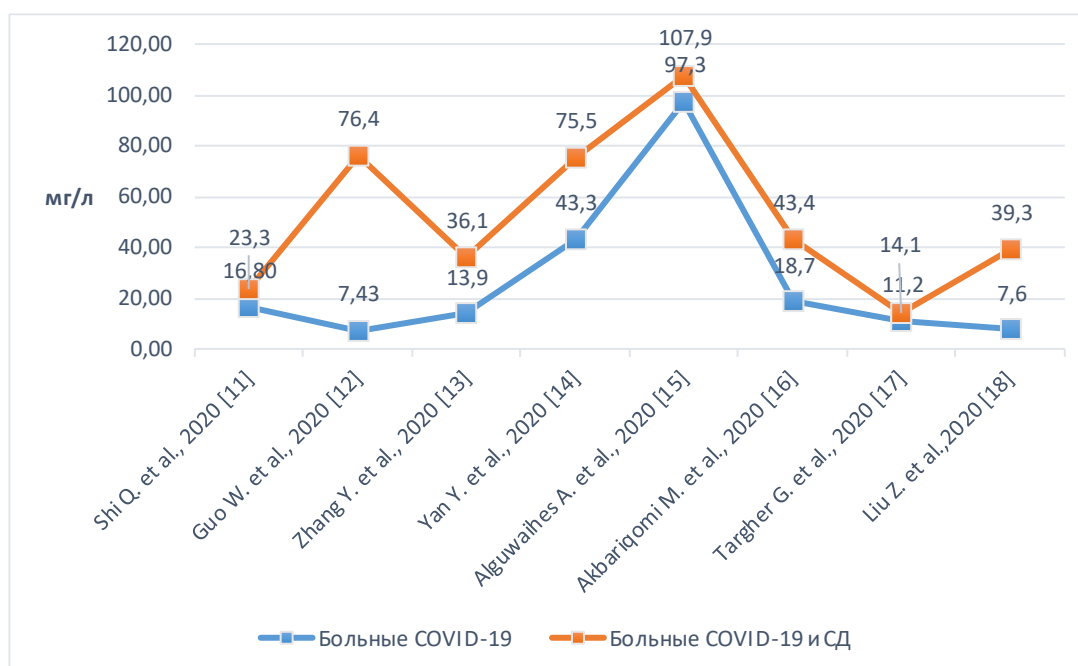


Рис. 1. Уровень СРБ у пациентов с СД и НКИ и у пациентов только НКИ

Известно, что «цитокиновый шторм» – это гипервоспалительное состояние, которое обуславливает сверхзащитное состояние организма. Данное явление может характеризовать тяжелое течение НКИ. «Цитокиновый шторм» провоцирует развитие отека легких, системного капиллярного кровотечения, гипотензивного шока и иногда – развитие полиорганной недостаточности. Полиорганная недостаточность связана у пациентов с СД и НКИ в первую очередь с хроническим воспалением, которое усиливает гипервоспалительное состояние. Таким образом, определение уровня СРБ может отразить степень вовлечения тканей в воспалительный процесс, а также прогнозировать тяжесть течения заболевания у пациентов с НКИ и СД. Необходим динамический контроль при лабораторном обследовании пациентов с НКИ, так как лечение должно быть направлено на снижение воспалительного повреждения. Данный биомаркер не позволяет полностью объяснить развитие неблагоприятных исходов, наблюдаемых у пациентов с СД и НКИ, но является одним из предикторов тяжелого течения.

Для оценки состояния пациентов также имеет значение уровень ИЛ-6, который считается ранним прогностическим маркером высокого риска летального исхода при тяжелой степени гипоксии. Проанализированные исследования свидетельствуют о том, что уровень ИЛ-6 у пациентов с НКИ и СД находится на более высоком уровне по сравнению с пациентами, страдающими только НКИ. Результаты определения уровня ИЛ-6 по данным исследований у больных СД и НКИ отображены на рисунке 2, являются достоверными [13, 19, 20].

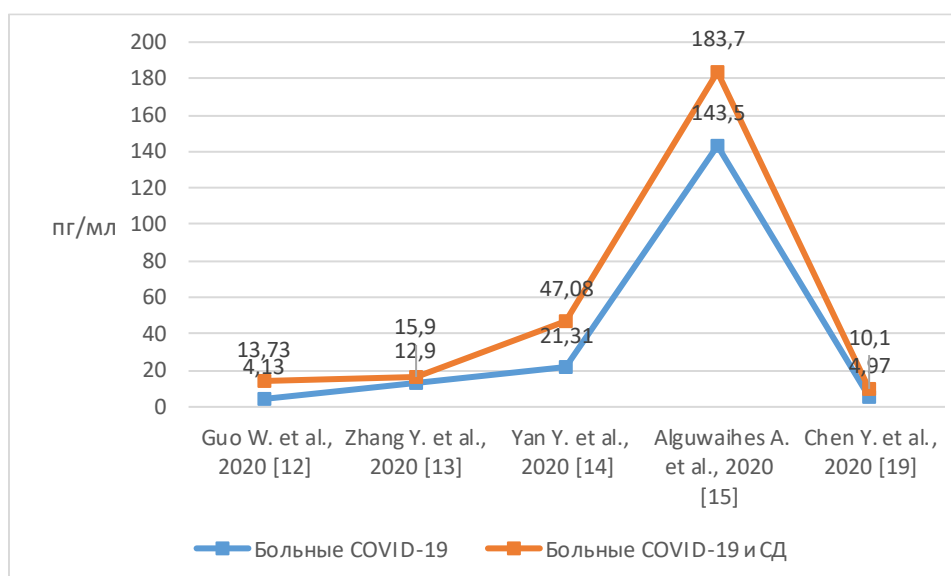


Рис. 2. Уровень ИЛ-6 у пациентов с СД и НКИ и у пациентов только с НКИ

Повышенные уровни ИЛ-6 у пациентов с НКИ и СД рассматриваются как важный параметр в прогнозировании наиболее тяжелого течения заболевания и необходимости интенсивной терапии.

ИЛ-6 относится к цитокинам воспаления, избыточная выработка которого приводит к «цитокиновому шторму». При НКИ острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) вызван чрезмерным выделением цитокинов [21]. ОРДС приводит к поражению клеток, экспрессирующих поверхностные рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), далее происходят активная репликация и высвобождение вируса. Запускается механизм высвобождения поврежденных молекулярных структур клетками хозяина (такими как АТФ, нуклеиновые кислоты, олигомеры ASC (аскорбиновая кислота)). Эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и альвеолярные макрофаги распознают данные молекулы и запускают продукцию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6. К месту инфекции присоединяются моноциты, макрофаги и Т-клетки. Воспалительная реакция прогрессирует, и заболевание протекает в тяжелой форме. Таким образом, у пациентов с СД риск и скорость прогрессирования ОРДС выше в связи с хронически повышенным уровнем ИЛ-6 на фоне гипергликемии [22].

Степень повышения уровня ИЛ-6 коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности. Одним из механизмов инсулинорезистентности является глюкозотоксичность, длительная гипергликемия, которая снижает действие инсулина. Происходит десенситизация глюкозотранспортных систем (ГЛЮТ) в бета-клетках поджелудочной железы и адипоцитах. Считается, что дисфункция ГЛЮТ связана с гиперпродукцией ИЛ-6 [23]. В исследовании Guo W et al. указано на то, что пациенты с СД

больше подвержены образованию «воспалительного шторма», который в конечном итоге приводит к быстрому ухудшению течения НКИ [12].

Пациенты с СД с неудовлетворительным контролем гликемии подвержены более высокой активности «цитокинового шторма» и риску неблагоприятного исхода вирусной инфекции [24]. Более частый контроль уровня гликемии необходим для своевременной коррекции углеводного обмена.

Гипергликемию следует принимать во внимание при оценке тяжести и прогноза у пациентов с НКИ и СД. У пациентов с НКИ при высоком уровне HbA1c может наблюдаться более тяжелое течение заболевания, сама инфекция также может привести к повышению уровня HbA1c [25]. В исследовании Z. Wang et al. (2020) была выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией HbA1c и маркерами воспаления (СРБ, СОЭ, ферритин) в случаях НКИ и СД [26].

Кроме того, хроническая гипергликемия во время инфекции НКИ может увеличить высвобождение воспалительных цитокинов, привести к риску развития кетоацидоза и сосудистых осложнений, что позволяет объяснить тяжесть инфекции SARS-CoV-2 у больных сахарным диабетом [26].

Авторами многочисленных исследований было установлено, что количество лейкоцитов было достоверно выше у пациентов с диабетом и НКИ, чем у пациентов без диабета, что может быть объяснено тем фактом, что первые были более восприимчивы к патогенам после вирусной инфекции из-за иммунной дисфункции [27]. Результаты определения уровня лейкоцитов у больных СД и НКИ и больных НКИ представлены на рисунке 3 [11, 19, 20].

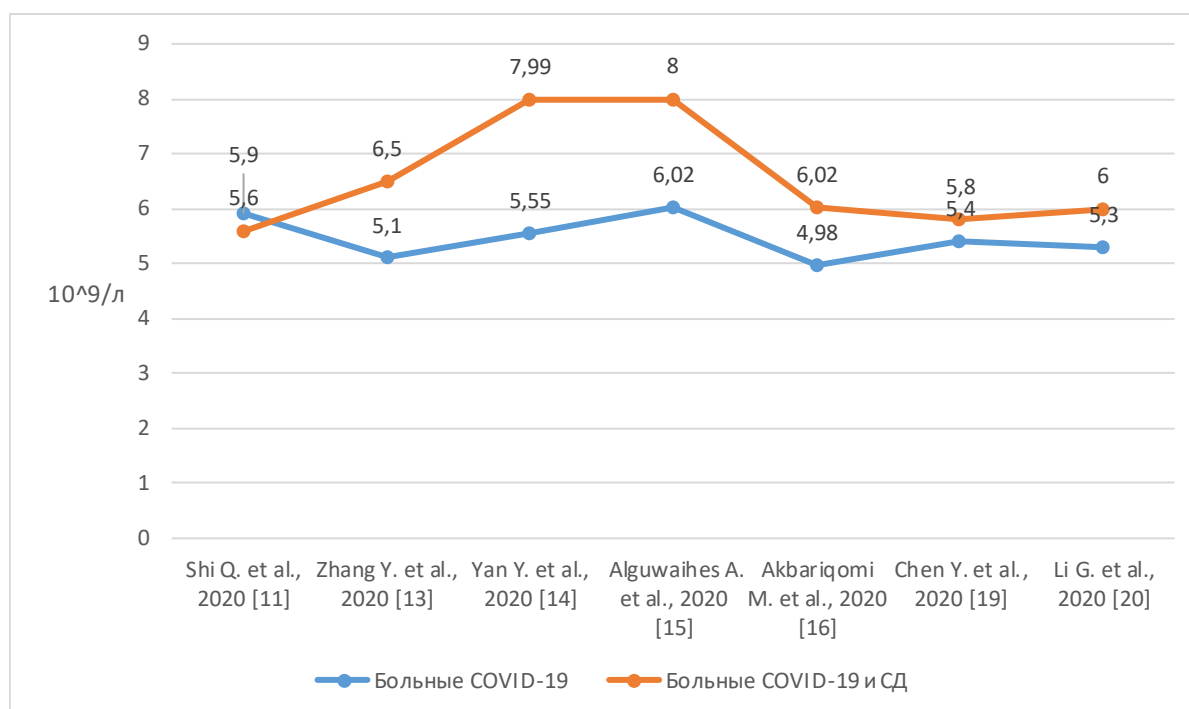


Рис. 3. Уровень лейкоцитов у пациентов с СД и НКИ и у пациентов только с НКИ

Гипергликемия также считается независимым предиктором высокого количества лейкоцитов и уровня СРБ у пациентов с НКИ. Таким образом, гипергликемия коррелирует с высоким уровнем воспаления [28]. Массивное высвобождение цитокинов и глюкокортикостероидов во время подавляющей вирусной инфекции индуцирует стимуляцию глюконеогенеза и повышенную резистентность к инсулину, а также возможность острого повреждения β -клеток поджелудочной железы с помощью ангиотензинпревращающего фермента 2, что может способствовать повышению уровня глюкозы в крови. Эти результаты послужили основанием для предположения, что гипергликемия ассоциирована с более тяжелым течением заболевания у пациентов с СД и НКИ.

Клинически значимым для оценки степени тяжести пациентов является уровень тромбоцитов. На сегодняшний день существует предположение, что количество тромбоцитов следует использовать в качестве маркера патофизиологических изменений в организме при НКИ. Частые измерения количества тромбоцитов могут быть полезны для лечения НКИ на фоне СД. Количество тромбоцитов пациентов с НКИ и СД снижалось на ранних стадиях, так как возбудитель SARS-CoV-2 вызывает повреждение легочной ткани, это приводит к активации, агрегации и захвату тромбоцитов. Возникший тромбоз увеличивает потребление тромбоцитов, что вызывает снижение их общего числа [27].

Также вирусная инфекция может вызывать иммунные повреждения тромбоцитов, индуцируя аутоантитела и иммунные комплексы. Использование иммуномодуляторов и коротких курсов кортикостероидов в дозах от низкой до умеренной потенциально может быть полезно для тяжелобольных пациентов с НКИ.

Д-димер может быть рассмотрен в качестве биомаркера тяжести течения заболевания у пациентов с СД и НКИ.

Результаты проанализированных нами исследований представлены на рисунке 4 [19, 20]. Из представленных данных видно, что значение Д-димера достоверно выше у пациентов с НКИ и СД, чем у пациентов с НКИ.

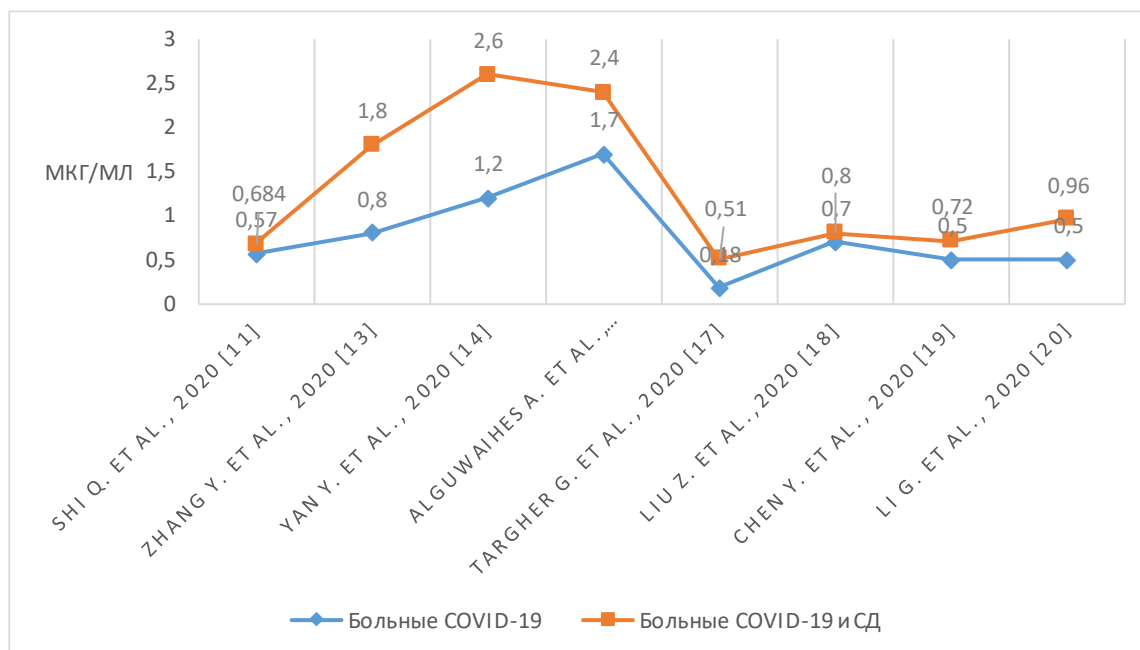


Рис. 4. Уровень Д-димера у пациентов с СД и НКИ и у пациентов только с НКИ

Было установлено, что высокий уровень Д-димера и количество лимфоцитов ($<0,6 \times 10^9/\text{л}$) при поступлении были факторами риска госпитальной смерти [29]. Данные показатели могут быть вовлечены в изменение иммунной функции и функции легких у пациентов с СД и НКИ, что в дальнейшем приводит к неблагоприятным исходам. Этот механизм требует дальнейшего изучения.

У пациентов с НКИ гиперфибриногенемия приводит к гиперкоагуляции, таким образом, происходят полимеризация фибрина и его повышенное образование [30]. Д-димер может являться биомаркером тромбозмболии и прогностическим маркером для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии. НКИ считается прокоагулянтным состоянием, поэтому D-димер был изучен в качестве биомаркера для прогнозирования тяжести заболевания [20]. F. Zhou et al. (2020) показали, что концентрация D-димера выше 1 мкг/мл была связана с 18-кратным увеличением вероятности летального исхода [31]. Пациенты с СД имели тяжелую форму заболевания с более высоким уровнем Д-димера. Стойкая гипергликемия приводит к эндотелиальной дисфункции и воспалению, что, в свою очередь, способствует образованию тромбов. Тяжелая инфекция SARS-CoV-2 с СД может спровоцировать развитие коагулопатии и привести к неблагоприятному исходу [32]. Также не исключен тот факт, что гиперкоагуляционное состояние может быть дополнением к гипервоспалительному, следовательно, усугублять течение заболевания.

Заключение

СД – один из основных факторов рисков неблагоприятного исхода у пациентов с НКИ. Существует потенциальная связь между уровнем СРБ, ИЛ-6, лейкоцитов, тромбоцитов и Д-

димера при СД и НКИ и степени тяжести заболевания. Анализ данных лабораторных показателей может быть использован в прогностических целях и для определения методов терапии.

Высокие значения СРБ, ИЛ-6, лейкоцитов свидетельствуют о массивном воспалении и развитии полиорганной недостаточности. Следовательно, терапия должна быть направлена на купирование «цитокинового шторма».

Оценка уровня Д-димера и тромбоцитов важна для контроля свертывающей системы крови и прогнозирования тромботических осложнений, возникающих при тяжелом течении заболевания. В практической деятельности необходимо использование антикоагулянтной терапии.

Своевременный и тщательный мониторинг перечисленных маркеров играет ключевую роль при оценке состояния пациента и проведении эффективной терапии.

Список литературы

1. Esposito K., Nappo F., Marfella R., Giugliano G., Giugliano F., Ciotola M., Quagliari M., Ceriello A., Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002. № 106 (16). P. 2067-2072.
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. 2020. № 66 (1). С. 35-46.
3. Zhu L., She Z., Cheng X., Qin J., Zhang X., Cai J., Lei F., Wang H., Xie J., Wang W., Li H., Zhang P., Song X., Chen X., Xiang M., Zhang M., Bai L., Xiang D., Chen M., Liu Y., Yan Y., Liu M., Mao W., Zou J., Liu L., Chen G., Luo P., Xiao B., Zhang C., Zhang Z., Lu Z., Wang J., Lu H., Xia X., Wang D., Liao X., Peng G., Ye P., Yang J., Yuan Y., Huang X., Guo J., Zhang B., Li H. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and preexisting type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020. № 31 (6). [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369736/> (дата обращения: 15.03.2022).
4. Kounturi A., Korakas E., Ikonomidis I., Raptis A., Tentolouris N., Dimitriadis G., Lambadiari V. Type 1 Diabetes Mellitus in the SARS-CoV-2 Pandemic: Oxidative Stress as a Major Pathophysiological Mechanism Linked to Adverse Clinical Outcomes. *Antioxidants*. 2021. № 10 (5). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/5/752/htm#B145-antioxidants-10-00752> (дата обращения: 15.03.2022).

5. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin. *Journal of cell biology*. 2012. № 198 (5). [Электронный ресурс]. URL: <https://rupress.org/jcb/article/198/5/773/36978> (дата обращения: 24.03.2022).
6. Lambadiari V., Kousathana F., Raptis A., Katogiannis K., Kokkinos A., Ikonmidis I. Pre-Existing Cytokine and NLRP3 Inflammasome Activation and Increased Vascular Permeability in Diabetes: A Possible Fatal Link With Worst НКИ Infection Outcomes? *Immunology*. 2020. [Электронный ресурс]. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.557235/full?utm_source=S-TWT&utm_medium=SNET&utm_campaign=ECO_FIMMU_XXXXXXXXX_auto-dlvrit (дата обращения: 24.03.2022).
7. Zhou W., Ye S. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. *Journal of diabetes research*. 2020. № 3918723. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2020/3918723/> (дата обращения: 24.03.2022).
8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. № 44. URL: <https://www.nature.com/articles/414813a> (дата обращения: 24.03.2022).
9. Li G., Deng Q., Feng J., Li F., Xiong N., He Q. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with and without Diabetes in Wuhan Red Cross Hospital // *Journal of diabetes research*. 2020. № 2020 (1652403). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436283/> (дата обращения: 24.03.2022).
10. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // *Сахарный диабет*. 2020. № 23 (2). С. 132-139.
11. Shi Q., Zhang X., Jiang F., Zhang X., Hi N., Bimu C., Feng J., Yan S., Guan Y., Xu D., He G., Chen C., Xiong X., Liu L., Li H., Tao J., Peng Z. Wang W. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes care*. 2020. № 43 (7). [Электронный ресурс]. URL: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/7/1382/35585/Clinical-Characteristics-and-Risk-Factors-for> (дата обращения: 11.03.2022).
12. Guo W., Li M., Dong Y. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes metabolism research and reviews*. 2020. № 36 (7). [Электронный ресурс]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3319> (дата обращения: 4.03.2022)
13. Zhang Y., Cui Y., Shen M., Zhang J., Liu B., Dai M., Chen L., Han D., Fan Y., Zeng Y., Li W., Lin F., Li S., Chen X., Pan P. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in НКИ: A retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. № 165. [Электронный ресурс]. URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822720304770> (дата обращения: 24.03.2022).

14. Yan Y., Yang Y., Wang F., Zhang S., Shi X., Yu Z., Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020. № 8 (1). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222577/> (дата обращения: 12.03.2022).

15. Alguwaihes M., Al-Sofiani M., Megdad M., Albader S., Alsari M., Alelayan A., Alzahrani S., Sabico S., Al-Daghri N., Jammah A. Diabetes and COVID-19 among hospitalized patients in Saudi Arabia: a single-centre retrospective study. *Cardiovascular Diabetology*. 2020. № 205. [Электронный ресурс]. URL: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-020-01184-4> (дата обращения: 12.03.2022).

16. Akbariqomi M., Hosseini M., Rashidiani J., Moghaddam M., Farnoosh G., Kooshki H. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. № 169. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30720-8/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30720-8/fulltext) (дата обращения: 11.03.2022).

17. Targher G., Mantovani A., Wang X.B., Yan H., Sun Q., Pan K., Byrne C., Zheng K., Chen Y., Eslam M., George J., Zheng M. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Elsevier Public Health Emergency Collection*. 2020. № 46 (4). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255326/> (дата обращения: 11.03.2022).

18. Liu Z., Bai X., Han X., Jiang F., Qiu L., Chen S., Yu X. The association of diabetes and the prognosis of НКИ patients: A retrospective study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. № 169. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822720306392> (дата обращения: 12.03.2022).

19. Chen Y., Yang D., Cheng B., Chen J., Peng A., Yang C., Liu C., Xiong M., Deng A., Zhang Y., Zheng L., Huang K. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes care*. 2020. № 43 (7). [Электронный ресурс]. URL: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/7/1399/35532/Clinical-Characteristics-and-Outcomes-of-Patients> (дата обращения: 12.03.2022).

20. Li G., Deng Q., Feng J., Li F., Xiong N., He Q. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with and without Diabetes in Wuhan Red Cross Hospital. *Journal of diabetes research*. 2020. № 2020 (1652403). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436283/> (дата обращения: 14.03.2022).

21. Ratajczak M., Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine “storm” and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 2020. № 34. [Электронный ресурс]. URL: https://www.nature.com/articles/s41375-020-0887-9?error=cookies_not_supported&code=260f601b-50a7-46b4-b476-a30d8f07c908 (дата обращения: 14.03.2022).
22. Бекетова Т.В., Бекетова М.Ф. Обзор рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Британской ассоциации ревматологов (BSR) для пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии коронавирусной инфекции (НКИ) // *Поликлиника*. 2020. № 2. С. 12-15.
23. Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Рогов В.А. Оценка экономического эффекта биологической терапии у пациентов с тяжелым течением НКИ и развитием цитокинового шторма // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакотерапия*. 2020. 13 (4). С. 377-387.
24. Горшков И.П., Золоедов В.И. Роль адипокинов в патогенезе сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. № 1. С. 132.
25. Иванова М.З., Журтова И.Б., Сижажева С.Х. Предикторы тяжелого течения заболевания и высокой летальности у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом // *Фарматека*. 2021. № 4 (28). [Электронный ресурс]. URL: <https://volynka.ru/articles/text/2567> (дата обращения: 24.03.2022).
26. Wang Z., Du Z., Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. № 164 (108214). [Электронный ресурс]. URL: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30464-2/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30464-2/fulltext) (дата обращения: 14.03.2022).
27. Коваленко Ю.С., Иванова Л.А., Король И.В., Бижева Т.В. Сахарный диабет и COVID-19. Особенности двух пандемий // *Вестник современной клинической медицины*. 2021. № 14 (4). С. 59.
28. Forbes A., Murrells T., Mulnier H. et al. Mean HbA1c, HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018. № 6 (6). [Электронный ресурс]. URL: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(18\)30048-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30048-2/fulltext) (дата обращения: 11.03.2022).
29. Mishra Y., Pathak B., Mohakuda S., Tilak T., Sen S., Harikrishnan P., Singh R., Singh A. Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Elsevier Public Health*

Emergency Collection. 2020. № 14 (6). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528836/> (дата обращения: 11.03.2022).

30. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021).

31. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with НКИ in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020. № 395 (10220). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620305663> (дата обращения: 11.03.2022).

32. Беликина Д.В., Малышева Е.С., Петров А.В. НКИ при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений // Современные технологии в медицине. 2020. № 5 (12). С. 6-18.