

МУЛЬТИКОМОРБИДНЫЕ ПАЦИЕНТЫ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И COVID-19

Матросова И.Б.¹, Шibaева Т.М.¹, Дементьева Р.Е.¹, Куряева А.М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: matrosovaib@mail.ru

В последние годы актуальной клинической проблемой является высокий риск развития осложнений и смертности у больных COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), имеющих в анамнезе сахарный диабет 2 типа (СД2). В обзоре представлены данные исследований отечественных и зарубежных учёных, которые выявляют предикторы столь неблагоприятных исходов. Определено негативное влияние хронической гипергликемии и воспаления, гиперкоагуляции и дисбаланса иммунной системы на смертность и тяжесть течения COVID-19 у лиц с СД. В статье обсуждаются предполагаемые патофизиологические механизмы, с помощью которых диабет предрасполагает к инфекциям в целом и может увеличивать заболеваемость и тяжесть течения SARS-CoV-2. Подробно описано неблагоприятное влияние одного из наиболее важных факторов - гипергликемии. В обзоре освещены такие звенья этиопатогенеза новой коронавирусной инфекции в сочетании с СД2, как клеточное связывание с высоким сродством для более эффективного проникновения вируса; низкий вирусный клиренс, снижение функции Т-клеток, склонность к гипервоспалению, «цитокиновый шторм». Механизмы, которые являются причиной столь неблагоприятных событий, вызывают практический интерес как потенциальные мишени эффективной терапии. Медикаментозное воздействие на указанные факторы риска летальности, особенно на гипергликемию, могло бы снизить частоту осложнений и смертности у больных СД2 в сочетании с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, сахарный диабет, гипергликемия.

MULTICOMORBID PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND COVID-19

Matrosova I.B.¹, Shibaeva T.M.¹, Dementieva R.E.¹, Kuryaeva A.M.¹

¹FGBOU VO "Penza State University", Penza, e-mail: matrosovaib@mail.ru

In recent years the risk of complications and morbidity of COVID-19 (CORonaVirus Disease 2019) in patients with a history of type 2 diabetes (DM2) has become an acute clinical problem. The review presents the research data of Russian and foreign scientists identifying the predictors of the adverse outcomes. The particular negative impact of chronic hyperglycemia and inflammation, hypercoagulability and immune system imbalance on mortality and severity of COVID-19 in people with diabetes has been revealed. The probable pathophysiological mechanisms under which diabetes predisposes to the whole range of infections and the severity of SARS-CoV-2 are being discussed in the article. Hyperglycemia as one of the most serious factors of the disease is analyzed. The review gives the detailed description of the etiopathogenesis of the new coronavirus infection with type 2 diabetes, such as cell binding with a high incidence of the virus; decreased viral clearance; diminished T-cell function, prone to hyper-inflammation and cytokine storm syndrome. Mechanisms that cause adverse events are of practical interest as potential targets for therapy. Drug impact on the risk factors of mortality, especially hyperglycemia, reduces the incidence of complications and mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, new coronavirus infection, diabetes mellitus, hyperglycemia.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) отличается высоким уровнем заболеваемости и смертности. Она поразила уже более пятисот миллионов человек в мире. В России на июнь 2022 года зарегистрировано более 380 тыс. смертей. Результаты исследований свидетельствуют о том, что к новой коронавирусной инфекции в большей степени склонны больные с сахарным диабетом.

Согласно данным различных исследований, распространенность сахарного диабета (СД) у пациентов с COVID-19 колеблется от 5 до 36%, в России она составляет до 25% [1; 2]. Учитывая, что СД является одним из важнейших сопутствующих заболеваний у пациентов с

COVID-19, в последнее время возникла необходимость осветить все эпидемиологические и патофизиологические аспекты, связанные с этими патологическими состояниями, чтобы предложить полезные инструменты для наиболее эффективной борьбы.

Цель данного обзора - выявление эпидемиологических и патофизиологических взаимосвязей между сахарным диабетом и COVID-19, оценка прогноза для обеспечения лучших результатов лечения у данной категории пациентов.

Материал и методы исследования: поиск литературы проводили по базам данных PubMed, SCOPUS и eLIBRARY на русском и английском языках за 2003–2021 гг. Поиск полнотекстовых статей осуществляли по ключевым словам: SARS-Cov-2 end COVID-19, diabetes end hyperglycemia.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что новая коронавирусная инфекция в большей степени поражает больных сахарным диабетом (СД), гипертонией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Частота встречаемости СД 2 типа у лиц с перенесённым SARS-CoV-2 определяется возрастом, тяжестью заболевания, а также местом проживания исследуемой популяции.

Corrao S. и соавторы проводили системный анализ клинических исследований, в котором изучали влияние размера выборки, вида исследования, возраста, пола, распространенности диабета, артериальной гипертензии и ожирения на частоту встречаемости СД у больных новой коронавирусной инфекцией. Результаты показали, что распространенность диабета и половые различия (СД чаще встречался у мужчин, чем у женщин) нарастают по мере увеличения среднего возраста. Аналогичная тенденция встречается при артериальной гипертензии. Существующие данные указывают на то, что частота смертельных исходов у мужчин гораздо выше, чем у женщин. Согласно отчёту Итальянского национального института здравоохранения от апреля 2020, из 23 188 смертей от COVID-19 в Италии 70% были зарегистрированы среди мужчин [3]. Ранее опубликованные результаты исследования пациентов, находившихся на стационарном лечении с COVID-19, подтверждают более высокую распространенность диабета у пожилых лиц, страдающих COVID-19. Причём у мужчин она выше, нежели у женщин [4].

Представляется интересным вопрос влияния диабета на тяжесть течения COVID-19. Обратимся к данным центров США по контролю и профилактике заболеваний о лабораторно подтвержденных инфекциях SARS-CoV-2 в США с 12 февраля по 28 марта 2020 года. Сведения касаются 7 162 субъектов с письменно зарегистрированной информацией о случаях заболевания. Согласно этим данным, распространенность диабета для не госпитализированных лиц составила 6%; для госпитализированных, но не требующих

интенсивной терапии - 24%; и, наконец, для пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ) - 32% [5]. В Италии частота встречаемости СД у пациентов, поступивших в ОИТ по поводу тяжелого течения COVID-19, по данным Grasselli G. и соавт., составила 17% [6]. Результаты исследования Dennis J.M. и соавт. в Великобритании подтверждают упомянутые выше выводы: распространенность СД среди англичан с тяжелой формой COVID-19, требующей интенсивной терапии, составила 18,3% [7]. Ещё одно ретроспективное исследование испанских учёных в ОИТ показало высокую частоту диабета (30,05% vs 19,57%) у умерших пациентов по сравнению с выжившими [8]. В дополнение к вышесказанному следует отметить, что СД у пациентов отделения интенсивной терапии Уханя встречался в 35,3% случаев [9].

В Российской Федерации (РФ), по данным на 01.01.2022 г., распространённость СД достигла 4,9 млн человек (3,34% населения) [10]. Были проанализированы данные Федерального регистра СД (ФРСД) 309 пациентов с СД2. В регистр вошли пациенты с СД2 с перенесенными пневмонией/COVID-19 и указанным исходом заболевания (выздоровление/смерть). Согласно полученным результатам, летальность в этой группе составила 15,2%. Достоверно более высокие показатели летальности наблюдались у мужчин (OR=2,08; 95% ДИ 1,1–3,9; p=0,022) и пациентов на инсулинотерапии (OR=2,67; 95% ДИ 1,42–5,02; p=0,002). Также отмечалась тенденция к повышению летальности при увеличении показателей HbA1c и ИМТ [11; 12].

Диабет как фактор риска неблагоприятных событий

В целом люди с диабетом подвержены более высокому риску развития осложнений после перенесённых вирусных инфекций. Вероятно, это определяется степенью вирусной нагрузки, иммунным ответом, возрастом пациента и наличием сопутствующих заболеваний. Сахарный диабет 2 типа ассоциируется с хроническим вялотекущим воспалением, вызванным висцеральным ожирением. Воспаление оказывает негативное влияние на углеводный обмен и чувствительность к инсулину. Хроническая гипергликемия и воспаление являются причиной аномального и неэффективного иммунного ответа.

Больные сахарным диабетом с COVID-19 имеют более высокий риск гиперкоагуляции и неконтролируемого воспаления, которые могут ухудшать прогноз [2; 13]. Установлено, что диабет в анамнезе и уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л до начала лечения стероидами были независимыми предикторами смерти с отношением шансов (ОШ) 3,0 и 3,3 соответственно [14].

В проведённом недавно исследовании 132 пациентов с диабетом 2 типа выявлена отрицательная корреляция между SaO₂ и HbA1c. В то же время наблюдалась положительная линейная корреляция между сывороточным ферритином, С-реактивным белком,

фибриногеном, скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и HbA1c. Эта взаимосвязь была наиболее выражена при значениях HbA1c $\geq 7,5\%$ [15].

Результаты ранее полученных данных российских и иностранных учёных свидетельствуют о том, что сочетание COVID-19 и СД чаще ассоциируется с тяжелым или очень тяжёлым течением заболевания: от 14 до 32% в разных исследованиях [12; 16]. Wu и соавторы сообщают о КР 2,34 (95% ДИ: 1,35-4,05; $p=0,002$) для острого респираторного синдрома (ARDS) в выборке из 201 больного диабетом с COVID-19 [17].

Однако согласно проведённому метаанализу Yang и соавт. ($n = 46\ 248$) вероятность тяжелого течения COVID-19 у лиц с диабетом была ниже (ОШ 2,07; 95% ДИ: 0,89 -4,82), чем у больных артериальной гипертонией (ОШ 2,36; 95% ДИ:1,46-3,83) [18]. Полученные результаты могут быть связаны с меньшей распространённостью диабета в популяции по сравнению с АГ и более низким возрастом изучаемых групп населения.

В 2020 году опубликован метаанализ Chen и соавт. девяти исследований в Китае. Общая выборка включала 1936 пациентов. В результатах указывается высокая корреляция между тяжестью течения заболевания и наличием диабета у пациентов с COVID-19 (ОШ 2,67, 95% ДИ: 1,91-3,74; $p<0,01$) [19]. В ряде работ отмечено, что сочетание этих патологических состояний сопровождается более высокой смертностью [20]. Однако мнения некоторых авторов отличаются от вышеизложенной точки зрения. Согласно одномерному анализу Zhou и соавт., выявлена достоверная корреляция между наличием СД у пациентов с COVID-19 и внутрибольничной смертностью (ОШ 2,85; 95% ДИ:1,35-6,05; $p<0,001$) [20]. Тем не менее взаимосвязь между диабетом и смертностью не показала статистической достоверности после проведения многофакторного регрессионного анализа. В то время как в этом же исследовании была установлена независимая положительная корреляция с возрастом, шкалой оценки органной недостаточности (SOFA score - The sequential organ failure assessment) и уровнем D-димера.

Результаты исследований в Китае показали, что при сочетании новой коронавирусной инфекции с СД происходит увеличение абсолютного количества нейтрофилов, воспалительных биомаркеров сыворотки крови (ИЛ-6, ферритин сыворотки, СОЭ, СРБ), а также D-димера. В то время как абсолютное количество лимфоцитов, эритроцитов и уровень гемоглобина статистически значимо снижается [13]. Авторы этого же исследования отмечают, что уровни ферментов, указывающих на поражение миокарда, почек и печени (ЛДГ, α -гидроксibuтират-дегидрогеназа, АЛТ и ГГТ), также значительно повышаются у пациентов с СД. Полученные данные позволяют высказать предположение, что наличие сахарного диабета в сочетании с COVID-19 вызывает гораздо более тяжелое повреждение жизненно важных органов [13]. Наконец, даже по результатам компьютерной томографии (КТ) грудной клетки

пациентов с COVID-19 более серьезные патологические изменения были обнаружены у больных СД по сравнению с контрольной группой [13].

Патогенетические механизмы

Выявлено несколько специфических патогенетических механизмов, с помощью которых диабет предрасполагает к инфекциям в целом и может увеличить заболеваемость и тяжесть течения SARS-CoV-2. К потенциальным факторам, повышающим восприимчивость к COVID-19 у больных СД, относят: гипергликемию, клеточное связывание с высоким сродством и более эффективное проникновение вируса; низкий вирусный клиренс, снижение функции Т-клеток, склонность к гипертворспалению, «цитокиновый шторм» и наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [21].

Влияние гипергликемии

Восприимчивость к SARS, по-видимому, в первую очередь обусловлена сродством S-гликопротеина коронавируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) в организме хозяина на начальном этапе прикрепления вируса к клетке-мишени. Имеются данные, подтверждающие, что именно через рецепторы АПФ-2 происходит первоначальная связь вируса SARS-CoV-2 с клеткой-мишенью. Мембранная протеаза TMPRSS2 хозяина активирует спайк S-протеин вируса (S2-субъединицу), что облегчает его проникновение в клетку [22].

Возможным объяснением потенциального влияния гипергликемии на тяжесть течения COVID-19 может быть гликозилирование рецепторов АПФ-2 и вирусного шиповидного белка. Эти процессы, вероятно, являются следствием неконтролируемой гипергликемии, которая изменяет взаимодействие рецептор-связывающего домена S1-субъединицы вирусного белка с рецепторами АПФ-2 и степень иммунного ответа. Высокий уровень гликемии может повышать концентрацию глюкозы в секрете дыхательных путей [23]. По мнению Brufsky A., потенциально неконтролируемая гипергликемия и, как следствие, гликозилирование рецепторов АПФ-2 в легких, носоглотке, на языке и ротоглотке могут сопровождаться увеличением связывания с вирусом SARS-CoV-2, что приводит к более частому заражению COVID-19 и более тяжелой форме заболевания [24].

Все эти сведения согласуются с результатами исследования, в котором у пациентов со стрессовой гипергликемией отмечались худшие исходы при остром заболевании по сравнению с лицами, у которых был ранее диагностирован сахарный СД [23]. Согласно полученным сведениям ранее проведенного метаанализа, у пациентов со стрессовой гипергликемией также наблюдали более частые неблагоприятные исходы [25]. Установлено, что стрессовая гипергликемия была одним из негативных прогностических факторов и имела

положительную корреляцию с усугублением дыхательной недостаточности и смерти у пациентов с атипичной пневмонией [26].

Регулярный контроль гликемии может снизить уровень гликозилирования рецепторов АПФ-2 в легких. В свою очередь, уменьшение гликозилированных рецептор-связывающих доменов вирусов, возможно, приводит к ослаблению воспаления и симптомов заболевания COVID-19 [24]. АПФ-2 рецепторы присутствуют не только в клетках альвеолярного эпителия I и II типа легких и верхних дыхательных путей, но представлены также в сердце, эндотелии сосудов, эпителии почечных канальцев, кишечника и поджелудочной железы [24]. В поджелудочной железе рецепторы АПФ-2 располагаются в ацинарных и островковых клетках. В нескольких доклинических исследованиях установлено, что усиление и ослабление функции рецепторов АПФ-2 может быть вызвано рядом физиологических и фармакологических факторов, инициированных как влиянием ангиотензина, так и другими причинами [27].

Sestan M. с коллегами установили, что острая респираторная вирусная инфекция вызывает быстрое развитие транзиторной инсулинорезистентности как у здоровых лиц с нормогликемией и нормальным весом, так и у пациентов с избыточной массой тела [28].

Согласно результатам исследования в Китае, острое преходящее воспаление островковых клеток поджелудочной железы из-за связывания SARS-CoV с рецепторами АПФ-2 на поверхности этих клеток повышало уровень глюкозы и инициировало развитие транзиторного сахарного диабета, разрешавшегося после выздоровления [29].

Гипергликемия у больных СД может также оказывать негативное влияние на дыхательную систему, например инициировать присоединение респираторных инфекций, вызванных вирусом гриппа. В экспериментальных моделях на животных диабет вызывал многочисленные структурные изменения в легких, в том числе повышение проницаемости сосудистой стенки и деструкцию альвеолярного эпителия [30].

До недавнего времени информация о взаимосвязи СД с уровнем экспрессии АПФ-2 рецепторов в легких была ограничена. В рандомизированном исследовании Rao с коллегами изучали заболевания, которые могли бы потенциально индуцировать повышение экспрессии рецепторов в легких. На основании полученных результатов они сделали вывод, что сахарный диабет – одно из таких заболеваний [31].

Несмотря на то что некоторыми авторами допускается возможность влияния TMPRSS2 на патогенность вируса, в настоящий момент сведения об участии глюкозы в регуляции экспрессии и активности TMPRSS2 в моделях экспериментального и клинического диабета ограничены. У больных СД высокий уровень гликемии сопровождается закономерным увеличением гликированного гемоглобина. Белки SARS-CoV-2, вероятно, связываются с

гемом и повреждают его молекулу в эритроцитах. Таким образом, происходит выделение железа с образованием порфирина, транспорт кислорода и углекислого газа в эритроцитах замедляется, что вызывает гибель клеток и интенсивное воспаление в легких. Wenzhong L. и соавт. считают, что поскольку сахарный диабет и пожилой возраст потенциально предрасполагают к увеличению HbA1, именно эти группы наиболее подвержены связыванию SARS-CoV-2 с гемом и, как следствие, диссоциации железа из гема с образованием порфиринов [32].

Нарушение функции Т-клеток и повышенная восприимчивость к гипервоспалению

Активация провоспалительных цитокинов или хемокинов вызывает апоптоз или некроз инфицированных клеток и запускает реакции воспаления, которые сопровождаются рекрутированием воспалительных клеток из кровотока. Посредством продукции гамма-интерферона (IFN) Т-хелперы CD4 (Th1) участвуют в регуляции выработки антигенов против внутриклеточных патогенов, таких как COVID-19. Клетки Th17 путем продукции интерлейкина-17 (IL-17), Ил-21 и Ил-22 индуцируют рекрутирование нейтрофилов и макрофагов [33].

SARS-CoV-2 усиливает апоптоз лимфоцитов (CD3, CD4, и CD8 Т-клеток) и инфицирует циркулирующие иммунные клетки, что приводит к лимфоцитопении. Снижение функции Т-клеток уменьшает ингибирование собственной иммунной системы, что приводит к секреции большого количества воспалительных цитокинов. Это явление получило название «цитокиновый шторм». СД вызывает угнетение хемотаксиса нейтрофилов, внутриклеточного уничтожения микробов, а также фагоцитоза. У лиц, страдающих диабетом, часто наблюдается задержка ранней активации Th1 клеточно опосредованного иммунитета и отсроченная гипервоспалительная реакция [33].

В соответствии с вышесказанным у инфицированных COVID-19 можно выявить снижение CD4+ и CD8+ Т-клеток. Тем не менее отмечается более высокий процент активных провоспалительных Th17 CD4+ Т-клеток наряду с повышенным уровнем цитокинов. Возможно, что у лиц с СД ослаблен противовирусный ответ, а отсроченная активация Th1/Th17 усиливает воспалительные реакции [20].

При инфицировании новой коронавирусной инфекцией повышаются отдельные цитокины. В то же время такие цитокины, как TNF, IL-1 и IL-6, изначально более активны при СД и ожирении. Поэтому считается, что инфекция SARS-CoV-2 может усиливать цитокиновый ответ у этих пациентов, тем самым усугубляя «цитокиновый шторм», который в свою очередь вызывает полиорганную недостаточность [34]. Дополнительный негативный

вклад в этот процесс вносит хроническое субклиническое воспаление, обусловленное диабетом и ожирением.

Заключение

В заключение следует отметить, что новую коронавирусную инфекцию можно считать системным заболеванием, поскольку оно не ограничивается поражением одного органа. Наличие сахарного диабета у пациентов с COVID-19 усугубляет тяжесть течения заболевания, сопровождается увеличением риска развития неблагоприятных исходов, в том числе повышением смертности. Установлены некоторые специфические патогенетические механизмы, которые, вероятно, к этому предрасполагают. Факторы, которые являются причиной столь неблагоприятных событий, вызывают практический интерес как потенциальные мишени эффективной терапии.

Список литературы

1. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndrome*. 2020. vol. 14. no. 4. P. 303–310. DOI: 10.1016/j.dsx.2020. 04.004.
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации // *Проблемы Эндокринологии*. 2020. № 66 (1). С. 35-46.
3. Spagnolo P.A., Manson J.E., Joffe H. Sex and Gender Differences in Health: What the COVID- 19 Pandemic Can Teach Us. *Ann Internal Med*. 2020. vol. 173. no. 5. P. 385–86. DOI: 10.7326/M20-1941.
4. Corrao S., Argano C., Natoli G., Nobili A., Corazza .GR., Mannucci P.M., et al. Sex-Differences in the Pattern of Comorbidities, Functional Independence, and Mortality in Elderly Inpatients: Evidence from the RePoSI Register. *J. Clin. Med*. 2019. vol. 8. no. 1. P. 245–251. DOI: 10.3390/jcm8010081.
5. Kang M.J. Novel genetic cause of idiopathic short stature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017. vol. 22. no. 3. P. 153–157. DOI: 10.6065/apem.2017.22.3.153.
6. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARSCoV-2 Admitted to I.C.U.s of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020. vol. 13. no. 6. P. 213-124. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
7. Dennis J.M., Mateen B.A., Sonabend R., Thomas N.J., Patel K.A., Hattersley A.T., et al. Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study

in England, March-July 2020. *Diabetes Care*. 2021. vol. 44. no. 1. P. 50–57. DOI: 10.2337/dc20-1444.

8. Ferrando C., Mellado-Artigas R., Gea A., Arruti E., Aldecoa C., Bordell A., et al. de la Red de UCI Española para COVID-19. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020. vol. 67. no. 8. P. 425–437. DOI: 10.1016/j.redare. 2020.07.001.

9. Du R.H., Liu L.M., Yin W., Wang W., Guan L.L., Yuan M.L., et al. Hospitalization and Critical Care of 109 Decedents with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China. *Ann Am Thorac Soc*. 2020. vol. 17. no. 7. P. 839–846. DOI: 10.1513/ AnnalsATS.202003-225OC.

10. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (утверждённые Минздравом России). 2019 г. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_1 (дата обращения: 08.09.2022).

11. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и соавт. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 245 с.

12. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Шестакова М. В. И соавт. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // Сахарный диабет. 2022. Т. 25. № 1. С. 27-49. DOI: 10.14341/DM12873.

13. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C., et al. diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism Res Rev*. 2020. vol. 7. no. 2. P. 156-169. DOI: 10.1002/dmrr.3319.

14. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., Yuan S.Y., Fu H.J., Wu B.Y., et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Med*. 2006. vol. 23. no. 6. P. 623–628. DOI: 10.1111/j.1464- 5491.2006.01861.x.

15. Wang Z., Du Z., Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020. vol. 18. no. 6. P. 623–632. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108214.

16. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. vol. 395. no. 10223. P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

17. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in

Wuhan, China. *JAMA Internal Med.* 2020. vol. 10. no. 16. P. 345–356. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

18. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect Dis.* 2020. vol. 94. no. 5. P. 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

19. Chen Y., Gong X., Wang L., Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020. vol. 14. no. 4. P. 303–310. DOI: 10.2020.03.25.20043133.

20. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. vol. 395. no. 10229. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

21. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J. Physiol Endocrinol Metab.* 2020. vol. 318 no. 5. P. 736–741. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020.

22. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020. vol. 181. no. 2. P. 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

23. Morra M.E., Van Thanh L., Kamel M.G., Ghazy A., Altibi AMA, Dat L.M., et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2018. vol. 28. no. 3. P. 197-207. DOI: 10.1002/rmv.1977.

24. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J. Med. Virol.* 2020. vol. 92. no. 7. P. 770–775. DOI: 10.1002/jmv.25887.

25. Olariu E., Pooley N., Danel A., Miret M., Preiser J.-C. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia. *PLoS One.* 2018. vol. 13. no. 4. P. 321-330. DOI: 10.1371/journal.pone.0194952.

26. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., Yuan S.Y., Fu H.J., Wu B.Y., et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetes Med.* vol. 2006. vol. 23. no. 4. P. 623-630. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.

27. Liu F., Long X., Zou W., Zhang W., Chen X., Zhang Z., et al. Highly ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreas Damage After SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv.* 2020. vol. 2. no. 28. P. 181-193.

28. Sestan M., Marinovic S., Kavazovic I., Wueest S., Turk Wensveen T., et al. Virus-Induced Interferon-gamma Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity.* 2018. vol. 49. no. 1. P. 164–177. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.05.005.

29. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010. vol. 47. no. 3. P. 193–199. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.
30. Philips B.J., Meguer J.X., Redman J., Baker E.H. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med.* 2003. vol. 29. no. 12. P. 2204–2210. DOI: 10.1007/s00134-003-1961-2.
31. Rao S., Lau A., So H.-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization analysis highlights tentative relevance of diabetesrelated traits. *medRxiv.* 2020. vol. 43. no. 7. P. 1416–1426. DOI: 10.2337/dc20-0643.
32. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. 2020. vol. 32. no. 12. P. 142-151. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v5.
33. Hodgson K., Morris J., Bridson T., Govan B., Rush C., Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology.* 2015. vol. 144. no. 2. P. 171–185. DOI: 10.1111/imm.12394.
34. Maddaloni E., Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism Res Rev.* 2020. vol. 61. no. 4. P. 231–245. DOI: 10.1002/dmrr.3321.