

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Альмяшева Р.З., Павелкина В.Ф., Коханова М.К., Альмяшева А.Р., Амплеева Н.П., Капранов В.А.

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: almiasheva.rimma@yandex.ru

Проведено ретроспективное сравнительное исследование клинико-лабораторных показателей новой коронавирусной инфекции COVID-19 у 54 госпитализированных пациентов средней степени тяжести с сахарным диабетом 2-го типа (основная группа, 27 пациентов) и без него (группа сравнения, 27 больных). Диагноз подтверждался верификацией РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки методом ПЦР. Клиническая картина болезни сопровождалась наличием характерных симптомов общей интоксикации и поражения легких. Симптомы общей интоксикации, а также одышка, кашель, заложенность в грудной клетке чаще регистрировались у пациентов с сахарным диабетом. У пациентов с COVID-19 выявлены системные воспалительные реакции, о чем свидетельствовало повышение острофазовых белков (СРБ, ферритина), маркеров повреждения гепатоцитов (АлТ, АсТ). Данные показатели были значительно выше в группе пациентов с сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой. Установлены вовлечение в патологический процесс системы свертывания крови, развитие гиперкоагуляционного состояния, которое напрямую связано с выраженностью воспалительного процесса. Значительная коагулопатия выявлена у пациентов с сахарным диабетом, что подтверждалось более высокими показателями фибриногена, D-димера и более низкими значениями тромбоцитов, АЧТВ, ПТВ и ПИ. Все это свидетельствует о более тяжелом течении, имеет неблагоприятное прогностическое значение в плане развития тромботических осложнений и обосновывает проведение более активной противовоспалительной и антикоагулянтной терапии у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, сахарный диабет 2-го типа, воспаление, гиперкоагуляция, SARS-CoV-2, COVID-19.

CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF COVID-19 IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Almyasheva R.Z., Pavelkina V.F., Kokhanova M.K., Almyasheva A.R., Ampleeva N.P., Kapranov V.A.

Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: almiasheva.rimma@yandex.ru

A retrospective comparative study of clinical and laboratory parameters of 54 hospitalized patients with COVID-19 of moderate severity with type 2 diabetes mellitus (main group, 27 patients) and without it (comparison group, 27 patients) was performed. The diagnosis was confirmed by verification of SARS-CoV-2 virus RNA in nasal and oropharyngeal swabs using the PCR method. The clinical picture of the disease was characterized by the presence of distinctive symptoms of general intoxication and lung damage. Symptoms of general intoxication, as well as dyspnea, cough, chest congestion were more often registered in patients with type 2 diabetes mellitus. Systemic inflammatory reactions were detected in patients with COVID-19, as evidenced by the increase in acute-phase proteins (CRP, ferritin), markers of hepatocyte damage (ALT, AST). These values were significantly higher in the group of patients with type 2 diabetes mellitus compared to the control group. Involvement of the blood coagulation system in the pathological process, development of hypercoagulable state, which is directly related to the severity of the inflammatory process, was found. Significant coagulopathy was detected in patients with type 2 diabetes mellitus, which was confirmed by higher values of fibrinogen, D-dimer and lower values of platelets, APTT, PT and PI. All these factors are indicative of a more severe course, and have an unfavorable prognostic value in terms of development of thrombotic complications and justify the implementation of a more active anti-inflammatory and anti-thrombotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: new coronavirus infection, type 2 diabetes mellitus, inflammation, hypercoagulation, SARS-CoV-2, COVID-19.

На сегодняшний день наиболее дискуссионными среди всех патогенетических аспектов COVID-19 являются вопросы взаимообусловленности COVID-19 и коморбидных заболеваний [1, 2]. По данным многих опубликованных исследований, одним из наиболее часто встречаемых сопутствующих заболеваний, отягощающих течение и ухудшающих исход COVID-19, является сахарный диабет 2-го типа (СД2) [3]. Состояние пациентов с СД2 может ухудшаться быстрее после инфицирования из-за ослабленной иммунной системы [4]. Состояние хронической гипергликемии и воспаление могут определять аномальный и неэффективный иммунный ответ. Более интенсивный и активный выброс большого количества провоспалительных цитокинов происходит у больных сахарным диабетом и людей, страдающих ожирением. Поэтому инфекция SARS-CoV-2 у таких пациентов может усиливать цитокиновый ответ, тем самым усугубляя цитокиновый шторм [3, 5]. Доказано, что при наличии гипергликемии в ткани легких активируется процесс гликозилирования рецептора АПФ2 (т.е. связывание белка с глюкозой), в результате чего повышается его аффинность к вирусу SARS-CoV-2 [5]. Следовательно, при СД повышаются не только экспрессия рецептора, но и его связываемость с коронавирусом. Оба процесса приводят к большей чувствительности больных СД к вирусной атаке [1, 6].

Иммунный ответ на репликацию коронавируса в клетках характеризуется мощным выбросом в кровь различных продуктов воспалительного ответа, таких как провоспалительные цитокины, сигнальные молекулы клеток иммунной системы, которые наряду с общим воспалительным фоном иммунного ответа могут в значительной степени увеличивать проницаемость сосудов. Помимо этого, заражение SARS-CoV-2 провоцирует гиперпродукцию реактивных форм кислорода. Все эти эффекты ведут к повреждению паренхимы и сосудов легких и в итоге – к острому респираторному дистресс-синдрому. Выработка реактивных форм кислорода и опосредованная вирусом активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством компенсаторного усиления экспрессии организмом ангиотензина II вызывают (а в случае с больными СД2 – еще более усиливают) резистентность к инсулину, гипергликемию и повреждение эндотелия сосудов, что способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений, тромбоэмболии и диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Еще более усугубляют риск осложнений повышение концентрации фибриногена и D-димера, что ведет к увеличению вязкости крови и повреждению эндотелия сосудов, а также сопутствующим сердечно-сосудистым событиям, тромбоэмболии и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию [3, 5].

Дальнейшее изучение путей взаимного отягощения COVID-19 и СД может иметь большое научно-практическое значение для прогнозирования осложнений и назначения своевременной и адекватной патогенетической терапии.

Цель исследования – изучение клинических и лабораторных показателей при COVID-19 средней степени тяжести у госпитализированных больных с сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 54 пациентов с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция», находившихся на лечении в ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская инфекционная клиническая больница». Основную группу составили 27 пациентов с COVID-19 в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (группа 1). В группу сравнения вошли 27 больных с COVID-19 без сахарного диабета (группа 2). Больные обеих группы имели среднюю степень тяжести болезни. В большинстве случаев пациенты были госпитализированы на 5–6-й день болезни. Средний возраст больных основной группы составил $64,5 \pm 8,5$ года, контрольной группы – $62,8 \pm 6,5$ года. В группе 1 женщин было $63,0 \pm 9,4\%$, мужчин – $37,0 \pm 9,4\%$, в группе 2 женщин было $55,6 \pm 9,7\%$, мужчин – $44,4 \pm 9,7\%$. Исследуемые группы отличались по уровню гликемии ($10,0 \pm 2,5$ и $4,4 \pm 1,0$ ммоль/л; $p < 0,05$). Во всех случаях диагноз был подтвержден методом ПЦР путем идентификации РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки.

Пациентам проведен комплекс исследований: общий анализ крови; биохимические анализы крови: общий билирубин, аланиновая аминотрансфераза (АлТ), аспарагиновая аминотрансфераза (АсТ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин; коагулограмма в объеме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПИ), фибриноген, D-димер. Инструментальная диагностика включала пульсоксиметрию с измерением SpO_2 , компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. Все исследования были проведены в разгар COVID-19 (7–8-й дни болезни).

Степень тяжести COVID-19 определяли в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» на момент госпитализации пациентов в стационар.

Исследование проводили с разрешения локального Этического комитета медицинского института (протокол № 154 от 12.01.2022 г.). Статистический анализ данных проводили с помощью программ Statistica for Windows 7.0. и Microsoft Excel. Рассчитывали среднюю арифметическую (M) и ошибку средней ($\pm m$). Сравнение средних показателей проводили с помощью критерия t-Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрических критериев Вилкоксона (для парных выборок) и Манна–Уитни (для непарных выборок). Выбор критерия (параметрический или непараметрический) осуществляли после проверки типа распределения данных на соответствие нормальному

закону распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Частотные показатели выражали в процентах. Результаты признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ клинических проявлений показал, что такие симптомы, как озноб, общая слабость, одышка, кашель, заложенность в грудной клетке, чаще регистрировались у пациентов группы 1 (табл. 1). У всех больных отмечалась лихорадка, средняя температура тела в группе 1 составила $37,8 \pm 0,5^\circ\text{C}$, в группе 2 – $37,2 \pm 0,8^\circ\text{C}$ ($p > 0,05$). Не выявлено различий в таких клинических показателях, как частота дыхательных движений ($20,4 \pm 2,9$ и $19,4 \pm 2,7$ в 1 минуту; $p > 0,05$); частота сердечных сокращений ($80,0 \pm 7,8$ и $72,0 \pm 8,8$ в 1 минуту; $p > 0,05$); сатурация крови (SpO_2 $95,4 \pm 1,4$ и $96,1 \pm 1,7$ соответственно; $p > 0,05$). Длительность пребывания в стационаре больных группы 1 оказалось больше, чем группы 2 ($18,6 \pm 2,9$ и $10,8 \pm 2,7$ дня соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 1

Основные клинические симптомы в двух исследуемых группах ($\% \pm m$)

Показатели	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=27)	P
Озноб	$59,8 \pm 9,6$	$33,3 \pm 9,2$	$p < 0,05$
Общая слабость	$85,2 \pm 6,9$	$66,7 \pm 5,8$	$p < 0,05$
Кашель	$87,7 \pm 6,4$	$66,6 \pm 6,2$	$p < 0,05$
Заложенность в грудной клетке	$77,6 \pm 7,3$	$59,2 \pm 5,6$	$p < 0,05$
Одышка	$86,6 \pm 6,6$	$59,2 \pm 9,5$	$p < 0,05$
Отсутствие обоняния и вкуса	$57,2 \pm 9,7$	$41,5 \pm 9,6$	$p > 0,05$

При оценке поражения легких по данным КТ органов грудной клетки выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом в $85,2 \pm 6,9\%$ случаев регистрировался объем поражения легких от 45 до 50%, в $14,8 \pm 6,9\%$ случаев объем поражения составил от 25 до 40%, в то время как у пациентов группы 2 объем поражения от 45 до 50% выявлен у $26,9 \pm 8,6\%$ обследованных, в $74,0 \pm 8,6\%$ случаев объем поражения составил 25–40%.

Параметры общего анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, нейтрофилы, эритроциты) среди обследованных групп статистически значимо не отличались. Отмечено незначительное повышение СОЭ, но разницы в сравниваемых группах не выявлено. В группе больных с сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой отмечалось снижение уровня лимфоцитов ($10,6 \pm 6,2$ и $17,1 \pm 3,7\%$ соответственно; $p < 0,05$). Статистически значимые результаты также были получены при сравнении числа тромбоцитов ($152,4 \pm 31,1$ и $229,3 \pm 24,2$ соответственно; $p < 0,05$) (табл. 2). Количество тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом было ниже по сравнению с группой больных без вышеуказанной сопутствующей патологии.

Таблица 2

Показатели общего анализа крови в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=27)	P
Гемоглобин, г/л	134,2±7,2	127,4±6,9	p>0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,2±4,2	6,4±3,6	p>0,05
Нейтрофилы, %	70,6±13,2	66,1±9,6	p>0,05
Лимфоциты, %	10,6±6,2	17,1±3,7	p<0,05
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,7±0,5	4,5±0,3	p>0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	152,4±31,1	229,3±24,2	p<0,05
СОЭ, мм/ч	27,2±8,4	23,5±8,3	p>0,05

Результаты наших исследований сопоставимы с данными других исследователей, показавших, что при COVID-19 наблюдается тромбоцитопения. Она может быть связана с повышенным расходом тромбоцитов на тромбообразование и прямым действием вируса на костный мозг, при котором подавляется кроветворение и индуцируется выработка аутоантител или иммунных комплексов, способных разрушать тромбоциты. Тромбоцитопения является маркером тяжелого и неблагоприятного течения [7].

Одним из важных звеньев патогенеза COVID-19 и сахарного диабета является системное воспаление, маркеры которого служат предикторами тяжелого течения обоих заболеваний. Известно, что коронавирус может вызвать гиперовоспаление в организме, нерегулируемый иммунный ответ, поэтому важным является контроль маркеров воспаления. Анализ вышеуказанных маркеров показал, что, несмотря на отсутствие значимой разницы в СОЭ (27,2±8,4 и 23,5±8,3 мм/ч соответственно; p>0,05), статистически значимые различия демонстрируют другие показатели. Так, СРБ в группе 1 был статистически значимо выше по сравнению с оппозитной группой (58,5±2,8 и 16,0±1,1 мг/л соответственно; p<0,05) (табл. 3). Значительное его повышение является показанием для проведения более активной патогенетической (противовоспалительной) терапии. Также этот показатель может использоваться для прогноза заболевания.

Таблица 3

Биохимические показатели в исследуемых группах (M ± m)

Показатель	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=27)	P
СРБ, мг/л	58,5±2,8	16,0±1,1	p<0,05
Ферритин, нг/мл	419,1±3,8	374,7±1,6	p<0,05
Билирубин, мкмоль/л	16,3 ±2,1	14,7±2,3	p>0,05
АлТ, Ед/л	93,8±5,1	28,1±3,5	p<0,05
АсТ, Ед/л	115,0±4,4	66,8±3,9	p<0,05

В ряде работ указано, что уровень СРБ значительно выше у больных, страдающих COVID-19 и сахарным диабетом, чем у пациентов только с COVID-19 [2, 8]. Определение уровня СРБ отражает степень вовлечения тканей в воспалительный процесс и является одним из предикторов тяжелого течения у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом [9].

Другим маркером воспаления является ферритин (белок острой фазы). Его также можно использовать в оценке тяжести течения заболевания и как прогностический фактор. В разгар COVID-19 ферритин в группе пациентов с сахарным диабетом был значительно выше, чем в контрольной группе ($419,1 \pm 3,8$ и $374,7 \pm 1,6$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$). Все это свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе у пациентов с COVID-19 в сочетании с сахарным диабетом и обосновывает более раннее назначение лекарственных средств противовоспалительного характера.

Гипервоспаление при COVID-19 может сопровождаться не только повышением острофазовых белков (СРБ и ферритина), но и повреждением различных клеток, в частности гепатоцитов. Маркером повреждения печеночных клеток являются aminотрансферазы: АлТ и АсТ. При изучении функционального состояния печени изменений значений билирубина не выявлено. Наблюдались статистически значимые отличия в показателях aminотрансфераз. У больных с сахарным диабетом отмечалось повышение уровней АлТ до $93,8 \pm 5,1$ Ед/л, в то время как у пациентов только с COVID-19 активность АлТ составляла $28,1 \pm 3,5$ Ед/л ($p < 0,05$). Активность АсТ также была выше в группе с COVID-19 и сахарным диабетом ($115,0 \pm 4,4$ и $66,8 \pm 3,9$ Ед/л соответственно; $p < 0,05$) (табл. 3).

Авторы другого исследования указывают на многообразие факторов, повреждающих гепатоциты: прямое цитопатическое действие SARS-Cov-2, септическое состояние, развитие васкулита с тромбозом, ишемия, воздействие лекарственных средств. Выраженность цитолиза гепатоцитов коррелирует с тяжестью COVID-19 [10, 11, 12].

В настоящее время известно, что при COVID-19 в патологический процесс вовлекаются не только легкие, но и другие органы. В настоящее время мы можем говорить о полиорганности поражения. Но это стало известно не сразу после возникновения пандемии. Лишь со временем, по мере накопления опыта ведения этих пациентов, стало понятно, что патологическим проявлением COVID-19 является не только вирусная пневмония, вызывающая тяжелую респираторную недостаточность, но и вовлечение в патогенез системы свертывания крови, развитие гиперкоагуляционного состояния. Гиперкоагуляция напрямую связана с выраженностью воспалительного процесса [13].

Результаты наших исследований также подтверждают, что одним из важных патогенетических факторов развития тяжелого течения при COVID-19 является более выраженная коагулопатия (гиперкоагуляция) у пациентов с сахарным диабетом. В показателях коагулограммы основной группы выявились статистически значимые отличия по всем параметрам. Так, уровень фибриногена у пациентов основной группы и контрольной составлял $6,2 \pm 1,5$ и $3,8 \pm 1,1$ г/л соответственно ($p < 0,05$). Другие исследователи также констатируют, что фибриноген играет значимую роль в гиперкоагуляции, и отмечают его

повышение у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Однако он считается не только фактором свертывания крови, но и белком острой фазы воспаления. Следовательно, его повышение обусловлено этими двумя взаимосвязанными процессами [14].

Другим критерием, позволяющим диагностировать COVID-19-ассоциированную коагулопатию, является D-димер, который также является важным предиктором тяжелого течения и неблагоприятного исхода. Нами получены статистически значимые различия данного показателя. У пациентов с сахарным диабетом он составлял $796,3 \pm 4,7$ нг/мл, в оппозитной группе – $431,7 \pm 5,1$ нг/мл ($p < 0,05$), что свидетельствует о гиперкоагуляционном синдроме. D-димер является продуктом деградации сшитого (стабилизированного) фибрина. При повышенном уровне этого параметра возможно возникновение тромбоза и даже тромбоэмболии легочной артерии в тяжелых случаях COVID-19 [14].

У пациентов с COVID-19 наблюдались межгрупповые различия в других параметрах свертывания крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин). В основной группе АЧТВ было короче по сравнению с контрольной группой ($23,6 \pm 4,2$ и $38,4 \pm 5,8$ сек соответственно; $p < 0,05$), и показатели ПТВ также были ниже в группе пациентов с сахарным диабетом ($10,1 \pm 1,3$ и $13,9 \pm 1,4$ сек соответственно; $p < 0,05$). В показателях протромбинового индекса выявлены аналогичные изменения в изучаемых группах. В 1-й группе ПИ составил $78,1 \pm 3,2\%$, в контрольной группе – $86,9 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$). У пациентов с сахарным диабетом при COVID-19 ПИ значительно ниже аналогичного показателя в группе пациентов, не имеющих сахарного диабета как фонового заболевания (табл. 4). Эти изменения в изучаемых параметрах могут свидетельствовать о тяжести заболевания и влиять на его прогноз.

Выявленные нами изменения в параметрах гемостаза согласуются с результатами других исследователей, выявивших, что новая коронавирусная инфекция характеризуется тромбоцитопенией, повышением концентрации D-димера, фибриногена, укорочением ПТВ и АЧТВ. Все вышеуказанное имеет важное клиническое значение и неблагоприятное прогностическое значение [7, 14, 15].

Таблица 4

Показатели коагулограммы в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=27)	P
Фибриноген, г/л	$6,2 \pm 1,5$	$3,8 \pm 1,1$	$p < 0,05$
D-димер, нг/мл	$796,3 \pm 4,7$	$431,7 \pm 5,1$	$p < 0,05$
АЧТВ, сек	$23,6 \pm 4,2$	$38,4 \pm 5,8$	$p < 0,05$
ПТВ, сек	$10,1 \pm 1,3$	$13,9 \pm 1,4$	$p < 0,05$
ПИ, %	$78,1 \pm 3,2$	$86,9 \pm 3,1$	$p < 0,05$

Заключение. Новая коронавирусная инфекция характеризуется наличием симптомов общей интоксикации, а также одышкой, кашлем, заложенностью в грудной клетке, развитием пневмонии. Данные клинические симптомы и показатели КТ чаще регистрируют в группе больных с COVID-19 и сахарным диабетом.

COVID-19 в сочетании с сахарным диабетом сопровождается более выраженным развитием системного воспаления, что подтверждается лимфопенией, повышением уровня СРБ, ферритина, повреждением гепатоцитов с развитием цитолитического синдрома (повышение АлТ и АсТ). Степень вовлечения тканей в воспалительный процесс является одним из предикторов тяжелого течения заболевания. Все это свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе у пациентов с COVID-19 в сочетании с сахарным диабетом, большей предрасположенности к возникновению цитокинового шторма и требует более раннего назначения лекарственных средств противовоспалительного характера.

При COVID-19 выявлены вовлечение в патологический процесс системы свертывания крови, развитие гиперкоагуляционного состояния, которое напрямую связано с выраженностью воспалительного процесса. Выраженная коагулопатия (гиперкоагуляция) установлена у пациентов с сахарным диабетом, что подтверждается более высокими показателями фибриногена, D-димера и более низкими значениями тромбоцитов, АЧТВ, ПТВ и ПИ. Все это свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в этой группе больных, имеет неблагоприятное прогностическое значение в плане развития тромботических осложнений и обосновывает проведение антикоагулянтной терапии.

Список литературы

1. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. № 2. С. 132-139. DOI: 10.14341/DM12418.
2. Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Синькова Г.М., Рыжкова О.В., Варавко Ю.О. Постковидный синдром и хроническая сердечная недостаточность: актуальные вопросы // Доктор.Ру. 2022. № 21 (6). С. 13-18. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-13-18.
3. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н., Анциферов М.Б., Ойроткинова О.Ш. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 1. С. 47-58. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2750.
4. Yuanyuan Fu, Ling Hu, Hong-Wei Ren, Yi Zuo, Shaoqiu Chen, Qiu-Shi Zhang, Chen Shao, Yao Ma, Lin Wu, Jun-Jie Hao, Chuan-Zhen Wang, Zhanwei Wang, Richard Yanagihara, Youping

- Deng. Prognostic Factors for COVID-19 Hospitalized Patients with Preexisting Type 2 Diabetes // International Journal of Endocrinology. 2022. P. 1-13. DOI: 10.1155/2022/9322332.
5. Salvatore Corrao, Karen Pinelli, Martina Vacca, Massimo Raspanti, Christiano Argano. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review // Frontiers Endocrinology. 2021. Vol. 12. P. 1013-1017. DOI: 10.3389/fendo.2021.609470.
6. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Мартинкевич О.Н., Шидловская О.А. Взаимные эффекты сахарного диабета, ожирения и SARS-Cov-2 // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т 19. № 3. С. 263-269. DOI: 10.25298/2221-8785-2021-19-3-263-269.
7. Амгалан А., Отман М. Лабораторные нарушения гемостаза при COVID-19 с акцентом на количество тромбоцитов // Тромбоциты. 2020. № 31. С. 740-745. DOI: 10.1080/09537104.2020.1768523.
8. Yongli Yan, Yang Yan, Wang Fen, Huihui Ren, Shujun Zhang, Xiaoli Shi, Xuefeng Yu, Dong Kun. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes // BMJ Open Diabetes Research Care. 2020. № 8 (1). DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001343.
9. Лопатин З.В., Фомина Е.В., Токарева Т.П., Матезиус И.Ю. Основные предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31650> (дата обращения: 25.10.2023). DOI:10.17513/spno.31650
10. Лялюкова Е. А., Долгалёв И. В., Чернышева Е. Н., Друк И. В., Коновалова Г. М., Лялюков А. В. COVID-19 и дисфункция печени: современные идеи и новые терапевтические стратегии // Лечащий врач. 2021. № 2. С. 20-25. DOI: 10.26295/OS.2021.16.99.004.
11. Пинчук Т. В., Орлова Н. В., Суранова Т. Г., Бонкало Т. И. Механизмы поражения печени при COVID 19 // Медицинский алфавит. 2020. № 19. С. 39-46. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-39-46.
12. Суркова Е.Ю., Мосина Л.М., Есина М.В. К вопросу о некоторых патогенетических особенностях поражения печени при COVID-19 // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30880> (дата обращения: 25.10.2023). DOI:10.17513/spno.30880.
13. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С., Шаталова О.В., Амосов А.А., Горбатенко В.С. Механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение // Лекарственный вестник. 2021. Т. 15. № 2 (82). С. 21-27.

14. Thachil Jecko, Tang Ning, Gando Satoshi, Falanga Anna, Levi Marcel, Clark Cary, Iba Toshiaki. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19 // *Jornal Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18 (8). P. 2058-2060. DOI: 10.1111/jth.14866.
15. Балыкова Л.А., Павелкина В.Ф., Шмырева Н.В., Пятаев Н.А., Селезнева Н.М., Шепелева О.И., Альмяшева Р.З. Сравнительная эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // *Фармация и фармакология*. 2020. Т. 8. № 3. С. 150-159. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159.