

Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19

А.В. Андреева^{1, 2}, Т.Н. Маркова^{3, 4}, М.Б. Анциферов²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: систематизация сведений о распространенности сахарного диабета (СД) среди пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, об особенностях активации вирусных механизмов и каскадах патологических реакций в организме, о возможностях управления гликемией на фоне COVID-19.

Основные положения. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), сопровождающейся большим количеством смертей пациентов во всех странах, были выделены специфические группы больных, смертность которых значительно превышала среднестатистическую. К ним отнесены больные СД. СД ассоциирован с высоким риском тяжелого течения коронавирусной инфекции и является вторым по распространенности сопутствующим заболеванием при COVID-19. Наличие СД, степень его компенсации и прогрессирование осложнений оказывают влияние на прогноз, течение коронавирусной инфекции и выживаемость пациентов. В сложившейся обстановке на первый план выступает эффективное взаимодействие врача и пациента. Основной целью координационных действий было создание четкого алгоритма управления СД на фоне COVID-19: жесткий контроль гликемии и своевременная интенсификация как сахароснижающей терапии, так и специфического этиопатогенетического лечения COVID-19.

Заключение. Пациенты с СД требуют особого внимания и своевременной адекватной помощи как на амбулаторном этапе, так и в стационаре. Не менее важна организация долгосрочного наблюдения за больными СД после перенесенного COVID-19 для снижения риска связанных с диабетом осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет, новая коронавирусная инфекция.

Вклад авторов: Андреева А.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Маркова Т.Н. — создание концепции обзора, обзор публикаций по теме статьи; Анциферов М.Б. — создание концепции обзора, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 11–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20

Management of Patients with Diabetes Mellitus and COVID-19

A.V. Andreeva^{1, 2}, T.N. Markova^{3, 4}, M.B. Antsiferov²

¹ V.V. Veresaev Municipal Clinical Hospital at Moscow Healthcare Department; 10 Lobnenskaya Str., Moscow, Russian Federation 127644

² Endocrinology Dispensary at Moscow Healthcare Department; 37 Prechistenka St., Moscow, Russian Federation 119034

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

⁴ City Clinical Hospital No. 52 (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 3 Pekhotnaya St., Moscow, Russian Federation 123182

ABSTRACT

Objective of the Review: To systematise the information on the incidence of diabetes mellitus (DM) in patients who had the novel coronavirus infection; on the features of virus mechanism activation and pathological cascades in the body; on potential ways to control blood glucose during COVID-19.

Key Points. During the novel coronavirus pandemic (COVID-19) associated with high death toll in all countries, specific groups of patients were identified, where the death rate was higher than the mean figures. These groups include DM patients. DM is associated with a high risk

Андреева Анна Владимировна (автор для переписки) — врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ»; заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ». 127644, Россия, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 6866-4908. E-mail: _1410_@rambler.ru

Маркова Татьяна Николаевна — д. м. н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 5914-2890. <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>. E-mail: markovtn18@yandex.ru

Анциферов Михаил Борисович — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37. eLIBRARY.RU SPIN: 1035-4773. <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>. E-mail: antsiferovmb@zdrav.mos.ru



of severe coronavirus infection and is the second common comorbidity during COVID-19. DM, degree of its compensation and complications progression impact prognosis, coronavirus infection clinical course and survival. Therefore, effective teamwork of the healthcare professionals and patient is essential. The primary objective of coordination is creation of a clear algorithm of DM management during COVID-19: strict blood glucose monitoring and prompt intensification both of antihyperglycemic therapy and specific ethiopathogenetic management of COVID-19.

Conclusion. DM patients require special attention and timely adequate assistance both in outpatient and inpatient settings. Long-term follow-up of DM patients after COVID-19 to minimise the risk of DM complications is also very important.

Keywords: COVID-19, diabetes mellitus, novel coronavirus infection.

Contributions: Andreeva, A.V. — thematic publications reviewing; manuscript preparation; Markova, T.N. — review concept; thematic publications reviewing; Antsiferov, M.B. — review concept, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Andreeva A.V., Markova T.N., Antsiferov M.B. Management of Patients with Diabetes Mellitus and COVID-19. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 11–20. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20

На момент написания этой статьи COVID-19 поразил более 103 млн человек во всем мире с летальным исходом у более 2 млн человек, общая летальность составляет 2,16%. Россия находится на четвертом месте по заболеваемости COVID-19¹.

С начала распространения новой коронавирусной инфекции практически сразу были выделены заболевания, ассоциированные с высоким риском летальных осложнений. В эту группу включены хронические заболевания: АГ, ожирение, СД, сердечно-сосудистые болезни, заболевания почек и печени. У пациентов с указанными патологиями наиболее часто наблюдались тяжелое течение и летальный исход COVID-19 [1].

Столкновение двух глобальных пандемий — COVID-19 и СД 2 типа (СД2) — привело к мрачным результатам: СД2 является второй по частоте сопутствующей патологией при COVID-19 [2]. Сочетание СД, ожирения и АГ увеличивает риски летального исхода почти в 5 раз. Метаанализ исследований, описывающих характеристики пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19 в Китае, показал, что СД в 2–3 раза повышал вероятность неблагоприятных исходов болезни [3].

Эти связи между диабетом и худшим исходом при вирусных инфекциях не являются неожиданными, поскольку гипергликемия пагубно сказывается на контроле вирусной репликации и воспаления, усугубляя заболеваемость и смертность у таких пациентов.

Был проведен систематический обзор статей с метаанализами. Поиски проводились в Pubmed и Scopus (апрель 2020 г. — февраль 2021 г.), включены эпидемиологические и статистические данные по распространению новой коронавирусной инфекции.

Целью данного обзора стала систематизация сведений о распространенности СД среди пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, об особенностях активации вирусных механизмов и каскадах патологических реакций в организме. Это позволит понять особенности течения COVID-19 у больных СД и ответить на вопросы о возможностях управления гликемией на фоне COVID-19.

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Коронавирусы (*coronaviridae*) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. Официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2.

Природным резервуаром SARS-CoV-2 являются летучие мыши. Основным источником инфекции становится больной человек, находящийся в инкубационном периоде заболевания. Инкубационный период составляет от 2 до 14 дней. Клинические особенности течения и распространения заболевания директивно сформировали 14-дневную концепцию соблюдения карантина.

Передача SARS-CoV-2 происходит в основном воздушно-капельным путем при тесном или прямом контакте с источником.

Выделение вируса от больного может начаться за 48 часов до появления клинических симптомов, и скорость выделения увеличивается в первые 1–3 дня от начала болезни. Длительность заболевания составляет менее 12 дней при легком течении и более 2 недель при тяжелом.

Наиболее уязвимой для SARS-CoV-2 стала старшая возрастная группа пациентов (старше 65 лет). Самый высокий риск госпитальной смерти имеют пациенты старше 80 лет [4].

В большинстве стран также показаны значительные гендерные различия в течении COVID-19. У мужчин наблюдаются более тяжелое течение заболевания и повышенная смертность во всех возрастных группах [5].

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были АГ (56,6%), ожирение (41,7%) и СД (33,8%) [6].

Частота СД среди пациентов с COVID-19 варьирует в разных странах и составляет от 11% до 45% [7]. В крупных исследованиях выявлено, что диабет чаще встречался у пациентов с тяжелым течением заболевания (16,3%), чем с легким (6,9%) [7]. С. Huang и соавт. [6] сообщали, что в госпитализации в отделения интенсивной терапии нуждались 72% больных COVID-19 с сопутствующими заболеваниями, включая диабет, и только 37% без сопутствующих патологий.

Наличие СД увеличивает риск госпитальной смерти в 2,85 раза [6]. Для сравнения: риск госпитальной смерти больных онкогематологического профиля выше в 5,35 раза, а пациентов с ожирением — в 3,2 раза. В крупном эпидемиологическом исследовании Китайского центра по контролю за заболеваниями смертность от COVID-19 при диабете выросла до 7,3%, что значительно выше, чем при отсутствии каких-либо сопутствующих заболеваний (0,9%) [8].

После проникновения вируса в организм ему необходимо найти «ключ» для входа в клетки и начала размножения. Таким «ключом» стал рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2). АПФ2 — это интегральный трансмембранный белок, закрепленный на апикальной поверхности клетки, с каталитическим доменом, расположенным на внеклеточной стороне клетки, который может расщепляться и высвобождаться в кровоток с помощью

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения — 15.02.2021).

ADAM17 (белок 17, содержащий дезинтегрин и металлопротеиназный домен) [9].

Белок-спайк, поверхностный гликопротеин вируса, играет наиболее важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса. Он состоит из короткого внутриклеточного хвоста, трансмембранного якоря и большого эктодомена, который включает субъединицу S1, связывающуюся с рецептором, и субъединицу S2, сливающуюся с мембраной. Субъединица S1 связывается с рецептором АПФ2 на клеточной поверхности для проникновения в клетку-хозяина. Вторая субъединица, S2, взаимодействует с сериновой протеазой (TMPRSS2) для расщепления шипа, а затем — с фурином для высвобождения пептида и слияния шипа. Все эти процессы облегчают проникновение вируса в клетки. РНК из вирусного генома высвобождается в цитоплазму, и происходит репликация вируса.

Доказано, что без рецепторов TMPRSS2 невозможно инфицирование и проявление вирионных свойств вируса [9].

Проникновение вируса в клетку вызывает воспалительную реакцию с привлечением Т-хелперов, продуцирующих провоспалительные цитокины, которые являются пусковыми факторами в развитии цитокинового «шторма» с быстрым прогрессированием полиорганной недостаточности [5].

АПФ2 экспрессируется не только в альвеолярных эпителиальных клетках легких и верхних дыхательных путей, но также в поджелудочной железе, сердце, эндотелии, эпителии канальцев почек и кишечника.

Клиническое течение коронавирусной инфекции очень вариативно и включает широкий спектр симптомов. Заболевание может протекать бессимптомно, в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме, включая тяжелую вирусную пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с дыхательной недостаточностью и смертельным исходом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клинически заболевание переходит из одной стадии в другую, формируя характерный симптомокомплекс.

Первая стадия, или легкая фаза, обычно длится 7 дней с симптомами, характерными для инфекции верхних дыхательных путей. Могут также появиться неспецифические симптомы, такие как аносмия, агевзия и желудочно-кишечные проявления. В 80% случаев заболевание завершается выздоровлением.

Вторая стадия встречается примерно у 15% пациентов. Проявляется она ухудшением состояния с 7–10-го дня в виде появления одышки, кашля и снижения сатурации кислорода с признаками и симптомами, указывающими на прогрессирование инфекции нижних дыхательных путей. Лабораторная оценка показывает увеличение уровней воспалительных маркеров, таких как СРБ, ферритин и D-димер, что свидетельствует о воспалительной активности и протромботическом компоненте заболевания. Кроме того, КТ грудной клетки может продемонстрировать двусторонний периферический легочный инфильтрат в виде четко определенного паттерна «матового стекла», что указывает на развитие вирусной пневмонии.

Только у 5% пациентов заболевание прогрессирует до *третьей стадии: тяжелой пневмонии* с ухудшением респираторного состояния, гипоксемией и лихорадкой. С патофизиологической точки зрения эта фаза характеризуется гиперактивностью воспалительного иммунного ответа, способствующей цитокиновому «шторму», что приводит к гиперцитокинемии, в основном за счет ИЛ-6 и ИЛ-2 и ФНО- α .

Гиперцитокинемия вызывает повреждение эндотелия с последующей активацией каскада коагуляции, состояние гиперкоагуляции с тромбозомболическими осложнениями. Лабораторно эта стадия характеризуется цитопенией и повышенным содержанием D-димера. Развивается яркая киническая картина ОРДС. На КТ грудной клетки наблюдаются двусторонние помутнения в виде «матового стекла» легких с возможными сопутствующими очагами консолидации.

Следующее серьезное осложнение — сепсис, прогрессирующий до синдрома полиорганной недостаточности. Системное воспаление, вызванное SARS-CoV-2, а также гиперцитокинемия и гиперкоагуляция приводят к повреждению миокарда с повышением уровней тропонина и N-концевого прогормона натрийуретического пептида головного мозга (NT-proBNP) и, как следствие, к сердечно-сосудистым осложнениям.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

У пациентов с СД выявлен ряд особенностей, обуславливающих усиленные вирулентные свойства коронавирусной инфекции и влияющих на клиническое течение заболевания.

1. У пациентов с СД увеличено время выведения вируса.

2. Экспрессия АПФ2 повышена у пациентов с СД в поджелудочной железе, что объясняет гипергликемическую реакцию на фоне COVID-19 [9].

3. При СД отмечено повышение уровня фурина, который представляет собой мембраносвязанную протеазу 1 типа и участвует в проникновении и репликации вируса в клетках [9].

4. Хроническое метаболическое воспаление жировой ткани при СД опосредует повышенное содержание ИЛ-6 и СРБ. Это ускоряет цитокиновое воспаление на фоне вирусной инвазии. Клинически в наблюдательных исследованиях отмечено, что у пациентов с СД фаза цитокинового «шторма» начиналась через 24–48 часов от начала заболевания. Применение ингибиторов гиперактивного иммунного воспаления [9] рассматривается у пациентов с СД в качестве приоритетного лечения.

5. Больные СД имеют более высокие исходные концентрации ферритина сыворотки и D-димера, а также индекс свертывания, что обуславливает высокий риск гиперкоагуляционного синдрома

6. СД ассоциирован с высоким риском присоединения бактериальной инфекции. Быстрые выраженные уровни СРБ при появлении пневмонических очагов говорят о необходимости упреждения инфекционно-бактериального процесса.

В большинстве случаев у больных СД зафиксировано легкое течение COVID-19 (до 85%). В наблюдательных исследованиях [10] показано, что среднее время от появления первого симптома до госпитализации составляет примерно 10 дней (6–19). Сообщается о значительно более высокой частоте утомляемости и одышки у пациентов с СД, чем у лиц без него: 38,0% против 31,4% и 20,5% против 15,4% соответственно. Двустороннее поражение легких также регистрировалось чаще у больных СД.

По результатам лабораторных исследований, у пациентов с СД2 значительно чаще наблюдались лимфопения (44,5% против 32,6%) и высокое соотношение лейкоцитов (11,3% против 6,6%) в периферической крови, чем при отсутствии СД. Повышение уровней СРБ (57,0% против 42%), прокальцитонина (33,3% против 20,3%), D-димера (50,5% против 33,3%) также чаще обнаруживалось в группе СД2, чем в группе без диабета [10].

Как подтверждение гиперреактивности иммунной системы у пациентов с СД2 чаще встречались ОРДС (16,9% против 7,2%), острое повреждение сердца (7,3% против 3,0%), септический шок (3,8% против 1,0%) [10].

Наличие СД в анамнезе определяет не только клиническую картину, но и более интенсивное комплексное лечение. У пациентов с СД отмечена более высокая потребность в антибиотиках (61,3% против 56,9%), системных кортикостероидах (29,4% против 22,8%), гипотензивных препаратах (45,1% против 21,1%), а также им чаще требовались вазопрессорная поддержка (7,7% против 2,2%), ингаляция кислорода (76,9% против 61,2%), неинвазивная (10,2% против 3,9%) и инвазивная вентиляция (3,6% против 0,7%) легких [10].

В клинических исследованиях показано, что на тяжесть течения COVID-19 влияет не сам факт наличия СД, а степень его компенсации.

Гипергликемия стала сильным диагностическим и прогностическим фактором неблагоприятных исходов COVID-19. Вираз уровня гликемии порой является единственным первым симптомом вирусной инвазии. Гипергликемия на старте заболевания — неблагоприятный диагностический признак, она опосредует в дальнейшем среднетяжелое и тяжелое течение. Каждые 2 ммоль/л высокой гликемии при поступлении в стационар на 15% увеличивают риск тяжелого течения и продолжительность госпитализации примерно на сутки [11].

После анализа влияния гипергликемии на прогноз течения COVID-19 выявлено, что некомпенсированный СД (пациенты с исходным уровнем гликированного гемоглобина более 7,5%) [11] был ассоциирован с более тяжелым течением COVID-19 и высоким риском летального исхода (1,95 против 1,31 соответственно) [5].

В процессе лечения коронавирусной инфекции важно поддерживать целевые показатели гликемии. У больных с хорошо контролируемым гликемическим состоянием (гликемическая вариабельность в пределах 3,9–10 ммоль/л) заболевание было менее тяжелым и смертность среди них ниже, чем у лиц с гипергликемией более 10 ммоль/л.

Острая гипергликемия может привести к аномальному воспалительному и иммунному ответу, способствующему развитию и прогрессированию ОРДС у пациентов с COVID-19 [12].

Прогрессирование коронавирусной инфекции вызывает повышенную секрецию контринсулярных гормонов, глюкокортикоидов и катехоламинов, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови, его аномальной вариабельности и развитию диабетических осложнений. У пациентов с СД часто регистрируются диабетический кетоацидоз или гипертоническое гипергликемическое состояние [13].

Поэтому оптимальное управление гликемией имеет решающее значение для улучшения исхода COVID-19. Однако критическое состояние пациентов ограничивает применение ряда сахароснижающих препаратов (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Сахароснижающие препараты, при приеме которых на фоне лечения COVID-19 требуются контроль и наблюдение при сахарном диабете 2 типа
Antihyperglycemic agents, requiring control and monitoring of DM2 during COVID-19 management

Группы препаратов / Therapy groups	Преимущества / Advantage	Риски терапии / Risk of therapy	Легкое течение / Mild disease	Среднетяжелое течение / Moderate disease	Тяжелое течение, респираторная поддержка / Severe disease, respiratory support
Препараты сульфонилмочевины / Sulfonylureas	Нет / No	Риск гипогликемии, тромбоцитопении и лейкопении / Risk of hypoglycaemia, thrombocytopenia and leukocytopenia	Продолжить прием, контроль гликемии, СКФ / Continue medications, blood glucose control, GFR	Контроль гликемии, СКФ. / Blood glucose control, GFR. Отмена по показаниям / Discontinuation as indicated	Отмена / Discontinuation
Метформин / Metformin	Метформин обладает антипролиферативным и иммуномодулирующим действием за счет ингибирования протеинкиназы / Metformin is an antiproliferative and immunomodulating agent as it inhibits protein kinases	Лактатацидоз. / Lactic acidosis. Дыхательная недостаточность, СН, почечная недостаточность / Respiratory distress, CF, renal insufficiency	Продолжение терапии / Continue therapy	Отмена / Discontinuation	Отмена / Discontinuation
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа / Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors	Нет / No	Кетоацидоз, дегидратация / Ketoacidosis, dehydration	Отмена / Discontinuation	Отмена / Discontinuation	Отмена / Discontinuation

Группы препаратов / Therapy groups	Преимущества / Advantage	Риски терапии / Risk of therapy	Легкое течение / Mild disease	Среднетяжелое течение / Moderate disease	Тяжелое течение, респираторная поддержка / Severe disease, respiratory support
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа / Glucagon-like peptide-1 receptor agonists	Нет риска гипогликемий / No risk of hypoglycaemia	Диспепсические явления (тошнота, рвота). / Dyspepsia (nausea, vomiting). Риск аспирационной пневмонии. / Risk of aspiration pneumonia. Лираглутид увеличивает экспрессию АПФ2 / Liraglutide boosts ATE2 expression	Следить за симптомами / Symptoms monitoring	Следить за симптомами, отмена по показаниям / Symptoms monitoring, discontinuation as indicated	Отмена / Discontinuation
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа / DPP4 inhibitors	Ингибирует репликацию вируса. / Virus replication inhibition. Снижает уровень интерлейкина 6 / Interleukin-6 level reduction	Нет / No	Продолжить / Continue	Продолжить / Continue	Отмена / Discontinuation
Тиазолидиндионы / Thiazolidinediones	Нет / No	Риск декомпенсации СН. / Risk of CF decompensation. Увеличивают риск пневмонии за счет увеличения экспрессии рецепторов к АПФ2 / Increases the risk of pneumonia due to increase in ATE2 receptor expression	Продолжить / Continue	Отмена / Discontinuation	Отмена / Discontinuation
Инсулин / Insulin	Высокая эффективность на любой стадии заболевания, обладает сахароснижающим эффектом и безопасен под контролем гликемии / Highly efficient at any stage of disease, possesses antihyperglycemic effect and safe for blood glucose monitoring	Гипогликемии / Hypoglycaemia	Контроль гликемии по показаниям / Blood glucose monitoring as indicated	Базис-болюсная терапия по показаниям / Basal-bolus therapy as indicated	Непрерывное внутривенное введение / Continuous intravenous administration

Примечание: АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность.

Note. ATE2 = angiotensin transforming enzyme 2; GFR = glomerular filtration rate; CF = cardiac failure.

САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И COVID-19

На старте изучения заболевания в связи с поражением альвеолярных клеток, развитием дыхательной недостаточности и быстрого прогрессирования пневмонии было рекомендовано ограничение приема метформина. По мере получения новой информации у метформина выявлены иммуномодулирующие свойства, а также возможность предотвращать проникновение вируса в клетки-мишени [14]. Поэтому продолжение его приема на начальных стадиях заболевания является предпочтительным. Абсолютным противопоказанием для назначения метформина остается крайне тяжелое состояние пациентов с сопутствующим сепсисом или тяжелыми нарушениями функции печени и почек.

В группу небезопасных препаратов попали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) в связи с риском развития эугликемического кетоацидоза и дегидратации. Наиболее опасен прием иНГЛТ2 для пациентов, у которых назначение данной терапии изначально было необоснованно. В связи с риском дегидратации на фоне гипертермии прием иНГЛТ2 необходимо отменить уже на старте заболевания.

Препараты из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) ограничены в применении в связи с развитием диспепсических явлений: тошноты, рвоты. Для уменьшения риска дегидратации пациентам рекомендовано их отменить [14].

Наиболее нейтральными оказались ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (идПП4) и препараты сульфонилмоче-

вины. Они стали альтернативными средствами контроля гликемии при необходимости отмены ИНГЛТ2 или метформина.

Безопасной и эффективной остается инсулинотерапия. Однако следует учитывать риски гипогликемии и проводить тщательный контроль гликемии.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ПОДХОД И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Ряд вышеперечисленных особенностей фактически формирует этапы диагностических мероприятий, медикаментозные подходы и варианты терапии для пациентов с СД, а также диктует правила контроля и коррекции гликемии на фоне течения COVID-19 (табл. 2).

Терапевтические алгоритмы ведения пациентов с СД и COVID-19 включают в себя противовирусную терапию, коррекцию гиперкоагуляции, контроль гипериммунной реакции и назначение упреждающей антибактериальной терапии по показаниям.

При легком течении коронавирусной инфекции пациент с СД изолируется и продолжает лечение амбулаторно. Большинство больных с легким течением инфекции и целевыми показателями углеводного обмена могут продолжать прием своей стандартной схемы антигипергликемических препаратов [9].

Особенности лечения в амбулаторных условиях

1. Целевая гликемия соответствует утвержденным индивидуальным показателям, согласно правилам общепринятой клинической практики.
2. Следует рекомендовать контролировать гликемию каждые 4–6 часов.
3. Больному нужно увеличить объем потребляемой жидкости до 2–3 литров в сутки с учетом сопутствующих заболеваний, не менее 100 мл жидкости каждый час.
4. Пациенту необходимо рационализированное и сбалансированное питание, достаточное потребление калорий, дробное употребление углеводов. Не голодать.
5. К терапии следует добавить энтеросорбенты (при невыраженной интоксикации, диспепсических явлениях).

6. Необходимо продолжить ранее назначенное лечение СД с учетом профиля безопасности принимаемых препаратов.

7. Их всех сахароснижающих препаратов рекомендовано отменить ИНГЛТ2 из-за риска обезвоживания и зугликемического кетоацидоза.

8. Нужно продолжить лечение метформином. Дозы других сахароснижающих средств, таких как препараты сульфонилмочевины и инсулин, могут быть изменены в зависимости от уровня глюкозы в крови.

9. Необходимо информировать пациента, что нельзя корректировать и/или отменять самостоятельно компоненты сахароснижающей терапии.

10. При гликемии выше 13–15 ммоль/л показаны коррекция сахароснижающей терапии, контроль содержания кетонов в моче.

Пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 имеют риск декомпенсации СД. Госпитализация показана всем больным СД со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Каждому пациенту, доставленному в приемное отделение стационара, следует провести КТ органов грудной клетки для диагностики пневмонии вирусного генеза.

Особенности лечения

при среднетяжелом течении COVID-19 [15]

1. ВАЖНО! Выраж уровня гликемии и выраженная инсулинорезистентность являются предикторами развития тяжелого течения коронавирусной инфекции. Это определяет необходимость раннего перевода на инсулинотерапию.
2. Целевой уровень гликемии определяется тяжестью состояния пациента и течением заболевания. При среднетяжелом течении COVID-19 целевой уровень гликемии — 6,1–10,0 ммоль/л.
3. Контроль гликемии проводится каждые 2–4 часа, контроль содержания кетонов в моче — 1–2 раза в день.
4. С первого дня пребывания в стационаре — ежедневный контроль кислотно-щелочного состояния, уровней лактата, СРБ, ИЛ-6, D-димера, ферритина.
5. Регидратационная инфузионная терапия.
6. Отменить ИНГЛТ-2, арГПП-1, метформин.

Таблица 2 / Table 2

Целевые показатели гликемического контроля
Blood glucose control targets

Течение COVID-19 / COVID-19 severity	Кратность контроля / Frequency of monitoring	Гликемия натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/L	Постприандиальная гликемия, ммоль/л / Postprandial blood glucose, mmol/L
Легкое / Mild	Каждые 6 часов / Once every 6 hours	4,4–6,1 <i>Целевые уровни гликемии согласно выставленным целевым уровням общепринятой клинической практики / Target glucose levels as per generally accepted clinical targets</i>	6,1–7,8 <i>Целевые уровни гликемии согласно выставленным целевым уровням общепринятой клинической практики / Target glucose levels as per generally accepted clinical targets</i>
Средней тяжести / Moderate	Каждые 4 часа / Once every 4 hours	6,1–7,8	7,8–10,0
Тяжелое / Severe	Каждые 2–4 часа / Once every 2–4 hours	6,1–7,8	7,8–10,0
Критическое / Critical	Каждые 2–4 часа, при гликемии выше 13,0 ммоль/л — каждый час / Once every 2–4 hours; if blood glucose is over 13.0 mmol/h — hourly	7,8–10,0	7,8–13,9

7. Возможно продолжить прием препаратов сульфонилмочевины, иДПП4 с учетом профиля безопасности.

8. При гликемии выше 15,0 ммоль/л нужно добавить инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) или аналог инсулина длительного действия.

9. При стойком повышении гликемии выше 15,0 ммоль/л более 24 часов показан перевод на базис-болюсную инсулинотерапию.

10. При назначении специфической терапии COVID-19 (противовирусной, иммуномодулирующей), а также антибактериальной при присоединении вторичной инфекции необходимо учитывать их побочные эффекты и влияние на течение СД, а также на особенности гликемического контроля.

Тяжелое течение COVID-19 характеризуется прогрессирующим дыхательной, а в дальнейшем и полиорганной недостаточности. В этом случае проводится лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с респираторной, нутритивной и, по показаниям, вазопрессорной поддержкой. Ведение таких пациентов с СД имеет ряд особенностей [16].

1. При тяжелом течении COVID-19 целевой уровень гликемии может быть 7,8–11,9 ммоль/л.

2. Контроль гликемии проводится ежедневно при показателях выше 13,0 ммоль/л или каждые 3 часа при значениях ниже 13,0 ммоль/л.

3. Контроль содержания кетонов в моче — 2 раза в день.

4. Контроль концентраций электролитов крови и лактата, газообмена, pH — 2 раз в день.

5. Отменяются все ранее принимаемые сахароснижающие препараты.

6. Все пациенты переводятся на подкожное или в/в введение инсулина [16].

7. Проводится инфузионная дезинтоксикационная терапия.

8. При назначении специфического лечения COVID-19 (антибактериального, терапии моноклональными антителами и глюкокортикоидами), а также при высоком риске сепсиса необходимо учитывать влияние лечения и тяжелых осложнений на течение СД и на особенности гликемического контроля.

Кроме контроля гликемического статуса, у больного проводится основная терапия, направленная на элиминацию вируса и на борьбу с осложнениями коронавирусной инфекции.

Всем пациентам с СД требуется медикаментозное лечение, согласно стадиям заболевания:

- 1) симптоматическая терапия;
- 2) противовирусная терапия;
- 3) терапия для коррекции гипериммунного статуса;
- 4) антикоагулянтная терапия (табл. 3) [16];
- 5) превентивная антибактериальная терапия (по показаниям) [17] (табл. 4).

Таблица 3 / Table 3

Антикоагулянты для лечения COVID-19
Anticoagulants for COVID-19 therapy

Препараты / Medications	Профилактические дозы / Preventive doses	Промежуточные дозы / Intermediate doses	Лечебные дозы / Therapeutic doses
Нефракционированный гепарин / Unfractionated heparin	Подкожно 5000 ЕД 2–3 раза/сут / 5,000 units 2–3 times OD SC	Подкожно 7500 ЕД 2–3 раза/сут / 7,500 units 2–3 times OD SC	Внутривенная инфузия оптимальна под контролем анти-Ха активности (активированное частичное тромбопластиновое время способно повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях — в/в болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч / IV infusion is optimal if monitored with the help of anti-Xa activity (A-PPT can increase during COVID-19, therefore, it can be unreliable). Initial dose for venous thromboembolic events: bolus IV 80 U/kg (max. 5,000 units) and infusion at initial rate of 18 U/kg
Далтепарин натрия / Dalteparin sodium	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут / 5,000 anti-Xa IU OD SC	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут / 5,000 anti-Xa IU BID SC	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут / 100 anti-Xa IU/kg BID SC
Надропарин кальция / Nadroparin calcium	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤ 70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела > 70 кг / 3,800 anti-Xa IU (0.4 mL) OD SC if body weight is ≤ 70 kg or 5,700 anti-Xa IU (0.6 mL) OD SC if body weight is > 70 kg	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут / 5,700 anti-Xa IU (0.6 mL) BID SC	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут / 86 anti-Xa IU/kg BID SC

Препараты / Medications	Профилактические дозы / Preventive doses	Промежуточные дозы / Intermediate doses	Лечебные дозы / Therapeutic doses
Эноксапарин натрия / Enoxaparin sodium	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут / 4,000 anti-Ха IU (40 mg) OD SC	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут / 4,000 anti-Ха IU (40 mL) BID SC; possible dose increase to 50 IU (0.5 mg)/kg BID	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут / 100 anti-Ха IU (1 mg)/kg BID SC; if creatinine clearance is 15/20 mL/min – 100 anti-Ха IU (1 mg)/kg OD
Парнапарин натрия / Parnaparin sodium	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут / 0.3 mL (3,200 anti-Ха IU) or 0.4 mL (4,250 anti-Ха IU) OD SC	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут / 0.3 mL (3,200 anti-Ха IU) BID SC	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут / 0.6 mL (6,400 anti-Ха IU) BID SC
Бемипарин натрия / Bemiparin sodium	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут / 5,000 anti-Ха IU OD SC	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут / 3,500 anti-Ха IU OD SC	–
Фондапаринукс натрия / Fondaparinux sodium	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. При клиренсе креатинина 20–50 мл/мин 1,5 мг 1 раз/сут / 2.5 mg OD SC. If creatinine clearance is 20–50 mL/min, 1.5 mg OD		Лечение тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50–100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг / Therapy for deep venous thrombosis/pulmonary embolism: 5 mg OD if body weight is below 50 kg; 7.5 mg OD if body weight is 50–100 kg; 10 mL OD if body weight is over 100 kg

Таблица 4 / Table 4

Схемы антибактериальной терапии, применяемые у пациентов с сахарным диабетом
Antibacterial therapy regimens used for DM patients

В терапевтическом отделении / Medical floor	В отделении реанимации и интенсивной терапии / A&E
Ингибиторозащищенный пенициллин (амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сут в/в или ампициллин/сульбактам 1,5–3 г 3–4 р/сут в/в, в/м) или ингибиторозащищенный цефалоспориин III поколения (цефотаксим/сульбактам 1,5–3 г 3–4 р/сут в/в или цефтриаксон/сульбактам 1,5–3 г 1–2 р/сут в/в) / Inhibitor-protected penicillin (amoxicillin/clavulanate 1.2 g TID IV, or ampicillin/sulbactam 1.5–3 g TID or QID IV, IM), or inhibitor-protected 3-rd generation cephalosporin (cefotaxime/sulbactam 1.5–3 g TID or QID IV or ceftriaxone/sulbactam 1.5–3 g OD or BID IV)	Цефтаролин 600 мг 2 р/сут в/в, или ингибиторозащищенный цефалоспориин (цефепим/сульбактам 2–4 г 2 р/сут в/в, или цефотаксим/сульбактам 1,5–3 г 3–4 р/сут в/в, или цефтриаксон/сульбактам 1,5–3 г 1–2 р/сут в/в), или карбапенем I группы (эртапенем 1 г раз/сут в/в) / Ceftaroline 600 mg BID IV, or inhibitor-protected cephalosporin (cefepime/sulbactam 2–4 g BID IV, or cefotaxime/sulbactam 1.5–3 g TID or QID IV, or ceftriaxone/sulbactam 1.5–3 g OD or BID IV), or group I carbapenem (ertapenem 1 g OD IV)
Антипневмококковый фторхинолон: левофлоксацин 500 мг 1 р/сут <i>per os</i> , в/в или моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут <i>per os</i> , в/в / Antipneumococcal fluoroquinolone: levofloxacin 500 mg OD <i>per os</i> , IV, or moxifloxacin 400 mg OD <i>per os</i> , IV	Антипневмококковый фторхинолон: левофлоксацин 500 мг 2 р/сут в/в или моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут в/в / Antipneumococcal fluoroquinolone: levofloxacin 500 mg BID, IV, or moxifloxacin 400 mg OD, IV

На стадии вирусной инвазии и инкубационного периода показано назначение противовирусной и симптоматической жаропонижающей терапии с адекватной гидратацией организма.

В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся фавипиравир, ремдесивир, умифеновир [16]. Согласно современным представлениям о патогенезе COVID-19, применение препаратов, рекомендуемых для этиотропной терапии, целесообразно начинать не позднее 7–8-го дня от начала болезни (появления первых симпто-

мов). Проведение противовирусной терапии допустимо как в амбулаторных условиях, так и в стационаре.

Среди препаратов, применяющихся для лечения COVID-19, следует отметить противомаларийное средство гидроксихлорохин. Он был эффективен у пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19 при назначении в течение первых 3–5 дней заболевания. Использование гидроксихлорохина у пациентов с тяжелым течением заболевания неэффективно [15].

С момента подтверждения вирусной инвазии всем пациентам с СД показано назначение антикоагулянтов в терапевти-

ческих дозах в силу высокого протромбогенного риска у таких больных. Амбулаторно назначаются пероральные антикоагулянты из-за простоты приема таблетированных форм (ривароксабан или дабигатрана этексилат).

При амбулаторном назначении антикоагулянтов следует уделять особое внимание наличию противопоказаний (прежде всего, выраженной почечной недостаточности) и оценке риска кровотечений. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 неясна, и, по-видимому, оно может продолжаться до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента [16]. Контроль тромбогенности и риска тромботических осложнений проводится по уровням D-димера и фибриногена, по протромбиновому времени и количеству тромбоцитов.

Больные со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания подлежат обязательной госпитализации. Следует помнить, что у пациентов с СД при прогрессировании заболевания быстрее начинается цитокиновый «шторм». С первого дня госпитализации у пациентов с СД ежедневно должны проводиться контроль активности воспалительного процесса (общего клинического анализа крови, уровней СРБ, D-димера, ферритина, ИЛ-6) и динамическая оценка рентгенологического статуса.

У больных СД продолжают этиотропное и антикоагулянтное лечение с переводом на парентеральные схемы введения.

При подозрении на гиперцитокинемию и поражение паренхимы легких более 50% показано назначение препаратов-корректоров гипериммунного статуса: ингибиторов рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба (сарилумаба) или ингибиторов ИЛ-1β (канакинумаба).

Показателями агрессивности провоспалительных цитокинов являются [16]:

- $SpO_2 \leq 93\%$, одышка в покое;
- температура тела $> 38^\circ\text{C}$ в течение 5 дней или возобновление лихорадки на 5–10-й день болезни после «светлого промежутка»;
- уровень СРБ $\geq 9\text{Н}$ или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й день заболевания;
- число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$;
- абсолютное число лимфоцитов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- уровень ферритина в крови $\geq 250 \text{ нг/мл}$;
- уровень ИЛ-6 $> 40 \text{ пк/мл}$.

При применении тоцилизумаба у пациентов с СД развивается инсулинорезистентность, требующая увеличения доз инсулина в 2–3 раза от исходных. Необходимо помнить, что при назначении вышеперечисленных генно-инженерных биологических препаратов повышается риск вторичной бактериальной инфекции. Сочетанное назначение данной терапии с антибактериальными препаратами для пациентов с СД является патогенетически оправданным в связи с двойным риском присоединения бактериального компонента.

Однако наибольшую эффективность показали глюкокортикостероиды (ГКС). Они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентраций которых в рамках цитокинового «шторма» ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС. Для проявления полного эффекта ГКС необходимо несколько часов [16].

Не рекомендуется использовать ГКС для лечения легкой и умеренной форм COVID-19, в том числе в амбулаторных условиях. Наибольшую и доказанную эффективность препараты показали при лечении пациентов в отделениях интенсивной терапии на фоне респираторной поддержки.

Внутривенное введение дексаметазона больным при респираторной поддержке значимо снижало риск смертельного исхода. Их применение показано также в сочетании с ингибиторами рецептора ИЛ-6 и ИЛ-1β.

Максимальная доза ГКС применяется в течение 3–4 суток, а затем снижается при стабилизации состояния (купировании лихорадки, уменьшении концентраций СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы в крови). Снижение дозы ГКС начинается при условии уменьшения уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15% [15].

Применение ГКС у пациентов с СД влечет за собой гипергликемические реакции, в связи с чем повышение доз инсулина является ожидаемым и обязательным компонентом терапевтического вмешательства.

В период реконвалесценции после двукратного подтверждения отсутствия элиминации вируса для пациентов с СД необходимо предусмотреть наблюдение специалистами узкого профиля. Больные должны быть обеспечены сахароснижающими препаратами и инсулином на весь период амбулаторного долечивания и соблюдения режима изоляции.

После выписки из стационара пациенты получают ряд рекомендаций для выполнения на амбулаторном этапе наблюдения.

Сахароснижающая терапия

1. Большинство пациентов выписываются из стационара с назначением базис-болюсной инсулинотерапии. Инсулинорезистентность и необходимость высоких доз инсулина могут сохраняться до 14–45 дней после выписки.

2. Через 7–14 дней после выписки показано возобновление приема метформина для снижения инсулинорезистентности и потребности в инсулине.

3. Применение и возобновление приема ИГЛТ2 может быть отсрочено до 30 дней в связи с высоким риском кетоацидоза.

4. Пациенты должны наблюдаться эндокринологом в динамическом режиме для своевременной коррекции терапии: перевода на комбинированные схемы лечения (пероральные сахароснижающие препараты + базальный инсулин) или возобновления пероральной сахароснижающей терапии с полной отменой инсулина.

Антибактериальная терапия прекращается согласно приемлемой схеме. Чаще всего из-за длительности лечения в стационарных условиях прием антибиотиков длится только во время пребывания в стационаре.

Антикоагулянтная терапия

1. После выписки пациентов из стационара антикоагулянтная терапия в качестве продленной профилактики может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбозомболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям. Продленная профилактика осуществляется в течение 14 дней после выписки из стационара. Имеется доказательная база для профилактических доз эноксапарина и ривароксабана как антикоагулянтов для продленной профилактики.

2. Пациенты пожилого возраста, больные, лечившиеся в блоке интенсивной терапии, с активным злокачественным новообразованием, тромбозомболией легочной артерии в анамнезе, сохраняющимся выраженным ограничением подвижности, концентрацией D-димера в крови > 2 раз выше верхней границы нормы остаются кандидатами для более продолжительной профилактики — до 30–45 дней после выписки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является одним из факторов риска тяжелого течения и смерти при COVID-19, поэтому пациенты с СД требуют особого внимания и своевременной адекватной помощи как

на амбулаторном этапе, так и в стационаре. Не менее важна организация долгосрочного наблюдения за больными СД после перенесенного COVID-19 для снижения риска связанных с диабетом осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020; 141(20): 1648–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
2. Zhu L., She Z.G., Cheng X. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31(6): 1068–77.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
3. Roncon L., Zuin M., Rigatelli G. et al. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J. Clin. Virol*. 2020; 127: 104354. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104354
4. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
5. Jeong I.-K., Yoon K.H., Lee M.K. Diabetes and COVID-19: global and regional perspectives. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2020; 166: 108303. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108303
6. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Suleyman G., Fadel R.A., Malette K.M. et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3(6): e2012270. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
8. Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2020; e3319. DOI: 10.1002/dmrr.3319
9. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A. et al. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14(4): 303–10. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004
10. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L. et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care*. 2020; 43(7): 1408–15. DOI: 10.2337/dc20-0723
11. Bode B., Garrett V., Messler J. et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2020; 14(4): 813–21. DOI: 10.1177/1932296820924469
12. Goyal A., Gupta S., Gupta Y. et al. Proposed guidelines for screening of hyperglycemia in patients hospitalized with COVID-19 in low resource settings. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14(5): 753–6. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.039
13. Li J., Wang X., Chen J. et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes. Metab*. 2020; 22(10): 1935–41. DOI: 10.1111/dom.14057
14. Chen Y., Yang D., Cheng B. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care*. 2020; 43(7): 1399–407. DOI: 10.2337/dc20-0660
15. Cure E., Cumhur Cure M. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14(4): 405–6. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.024
16. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 08.02.2021. Версия 10. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 260 с. [Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alexeeva E.I. et al. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and management of the novel coronavirus infection (COVID-19)" 08/02/2021. Revision 10. M.: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 260 p. (in Russian)]
17. Feldman E.L., Savelieff M.G., Hayek S.S. et al. COVID-19 and diabetes: a collision and collusion of two diseases. *Diabetes*. 2020; 69(12): 2549–65. DOI: 10.2337/dbi20-0032

Поступила / Received: 18.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 29.03.2021