

А. П. Шепелькевич, Ю. В. Дыдышко

ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ COVID-19

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлен аналитический обзор данных клинических исследований об особенностях манифестации и течения COVID-19 у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. Проанализированы возможные механизмы взаимосвязи более тяжелого течения вирусной инфекции у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. Приведены данные, свидетельствующие о роли сахарного диабета в качестве значимого предиктора неблагоприятных исходов инфекции COVID-19. Кроме того, суммированы результаты исследований, свидетельствующих о возможности прямого воздействия SARS-CoV-2 на функцию β -клеток, что ассоциировано с быстрым и значимым ухудшением метаболического контроля у пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом или повышением риска развития впервые выявленного диабета. Указаны известные в настоящее время особенности применения сахароснижающих лекарственных средств при COVID-19. Также авторами сделан вывод о том, что для детального понимания механизмов, обуславливающих тяжелое течение COVID-19 при ожирении и сахарном диабете, необходимы дальнейшие исследования по оценке показателей респираторной дисфункции, кардиометаболических, иммунных, воспалительных и тромботических факторов, а также особенностей фармакотерапии.

Ключевые слова: COVID-19, ожирение, сахарный диабет.

A. P. Shepelkevich, Yu. V. Dydushko

OBESITY AND DIABETES MELLITUS PREDICTORS OF POOR COVID-19 OUTCOMES

The article provides an analytical review of clinical research data on the features of the manifestation and duration of COVID-19 in patients with obesity and diabetes mellitus. Possible mechanisms of interrelation of more severe course of viral infection in patients with obesity and diabetes mellitus were analyzed. The paper provides evidence of the role of diabetes mellitus as a significant predictor of severe outcomes of COVID-19. The results of studies showing the possibility of a direct effect of SARS-CoV-2 on β -cell function, which is associated with a rapid and significant deterioration of metabolic control in patients with previously diagnosed diabetes mellitus or an increased risk of developing newly diagnosed diabetes, are summarized. The currently known features of the use of antidiabetic drugs for COVID-19 are indicated. The authors also concluded that for a detailed understanding of the mechanisms underlying the severe course of COVID-19 in obesity and diabetes mellitus, further studies are needed to assess the indicators of respiratory dysfunction, cardiometabolic, immune, inflammatory and thrombotic factors, as well as the characteristics of pharmacotherapy.

Key words: COVID-19 infection, obesity, diabetes mellitus.

Внимание мирового медицинского сообщества пристально приковано к проблеме COVID-19 инфекции. Ведущие мировые и европейские профессиональные ассоциации и общественные объединения представили официальные позиции, клинические рекомендации по особенностям манифестации и течения эндокринной патологии в сочетании с COVID-19. В частности, эксперты Европейского общества эндокринологов выделили 10 основных пунктов для деятельности врачей эндокринологов в период пандемии COVID-19, среди которых акцентировано внима-

ние на защите медицинских сотрудников, максимальном использовании всех возможностей телемедицинских технологий; при сахарном диабете повышение роли мониторинга гликемии и особенностей профилактики и лечения, особенно для лиц старше 65 лет; необходимости оценки и коррекции нутрициологических рисков, а также осторожности в отношении эффективности проводимой заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности [1].

В то же время активно продолжается изучение патофизиологических аспектов COVID-19 инфек-

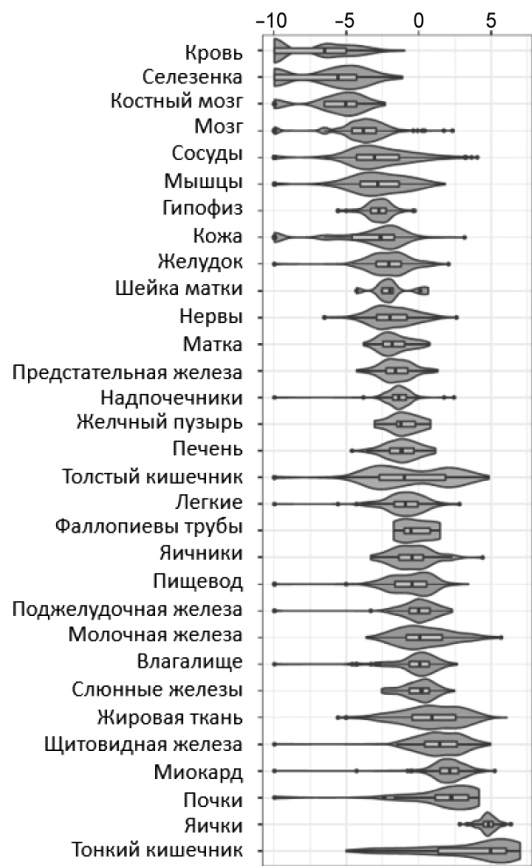


Рисунок 1. Сравнение уровней экспрессии АПФ2 в 31 ткани человека

ции, восприимчивость к которой, вероятно, связана с наличием в нижних дыхательных путях и многих других тканях организма рецепторов дипептидилпептидазы4 и ангиотензинпревращающего фермента2 (АПФ2), которые являются основными рецепторами для MERSCoV и SARSCoV [2, 3].

Анализ экспрессии АПФ2 в различных тканях человека, проведенный с использованием данных

проекта «Экспрессия генотипной ткани» (GTEx) и программы «Атлас ракового генома (TCGA)» (<https://portal.gdc.cancer.gov/>), а также сравнение уровней экспрессии АПФ2 в 31 ткани человека, позволили выявить их наличие практически во всех эндокринных железах (рисунок 1) [4].

Гипотеза о возможном системном поражении (не только органов дыхания, но и сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, почек, нервной системы) при COVID-19 инфекции получает все большее подтверждение по данным клинических наблюдений и исследований [5] (рисунок 2).

Учитывая вышеизложенное, с клинической точки зрения представляется целесообразным анализ данных об особенностях манифестации и течения COVID-19 инфекции у пациентов с эндокринными и метаболическими рисками.

Ожирение. По данным экспертов ВОЗ в мире насчитывается более 650 млн человек с ожирением, 13 % взрослого населения имеют ИМТ более 30 кг/м² (таблица 1).

Таблица 1. Данные ВОЗ о распространенности ожирения, World Health Organization (2017), %

№	Страна	Распространенность ожирения, %
1	США	36,2
2	Российская Федерация	23,1
3	Бразилия	22,1
4	Великобритания	27,8
5	Испания	23,8
6	Италия	19,9
7	Франция	21,6
8	Германия	22,3
9	Турция	32,1
10	Иран	25,3
11	Республика Беларусь	25,4 (STEPS, 2017)



Рисунок 2. Возможные эффекты COVID-19 на различные органы и системы

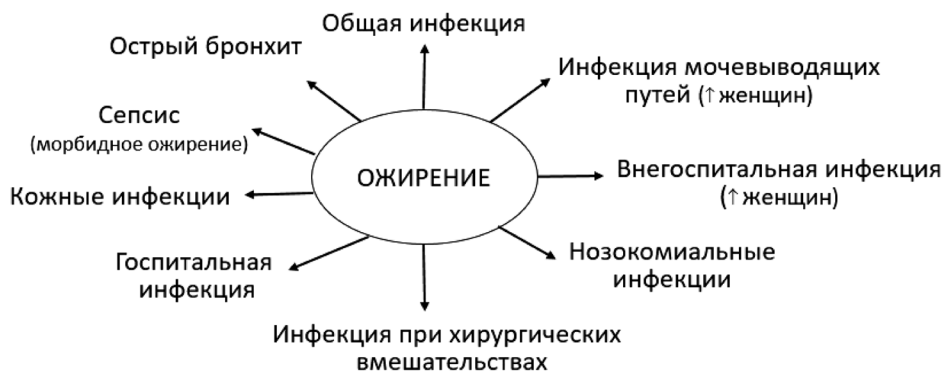


Рисунок 3. Связь ожирения и различных видов инфекции

Результаты анализа эпидемиологических исследований, проведенного J. Dobner и S. Kaser в 2017 г., свидетельствуют о том, что избыточная масса тела является одним из значимых факторов риска инфекционного заражения, а также исхода различных инфекционных заболеваний (рисунок 3) [6].

Зависимость риска инфицирования и массы тела у взрослых демонстрирует U-образный характер, подтверждая факт того, что нормальная масса тела ассоциируется с самым низким риском инфекции у большинства обследованных пациентов с различными видами инфекции [7].

Данные начальных исследований в Китае и регионе Ломбардия в Италии, в которых сообщалось о сопутствующих заболеваниях у пациентов с COVID-19, не включали информацию об антропометрических данных (массы тела, роста, ИМТ) [7, 8].

Одно из первых исследований (г. Сиэтл, США) с небольшой выборкой из 24 (63 % мужчин) критически больных пациентов с диагнозом COVID-19 включало анализ данных об ИМТ, где 85 % пациентов с ожирением (64 % без ожирения) нуждались в искусственной вентиляции легких,

а 62 % (36 % без ожирения) пациентов с ожирением умерли [9].

В дальнейших более крупных исследованиях установлена высокая частота встречаемости ожирения у пациентов с COVID-19 (рисунок 4) [10].

Кроме того, при анализе пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, установлена значимо большая распространенность ожирения по сравнению с пациентами без ожирения (рисунок 5) [10].

Важным аспектом клинических исследований является тот факт, что у пациентов с критическими состояниями распространенность ожирения была значимо выше, чем у пациентов без таковых, и регистрировалась от 14,2 % в Китае до 56,8 % в США [10].

Предполагается, что параметры, обуславливающие более высокий риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ожирением, включают нарушение дыхательной механики, повышение сопротивления дыхательных путей и нарушение газообмена, а также наличие сопутствующей патологии и метаболических рисков (рисунок 6).

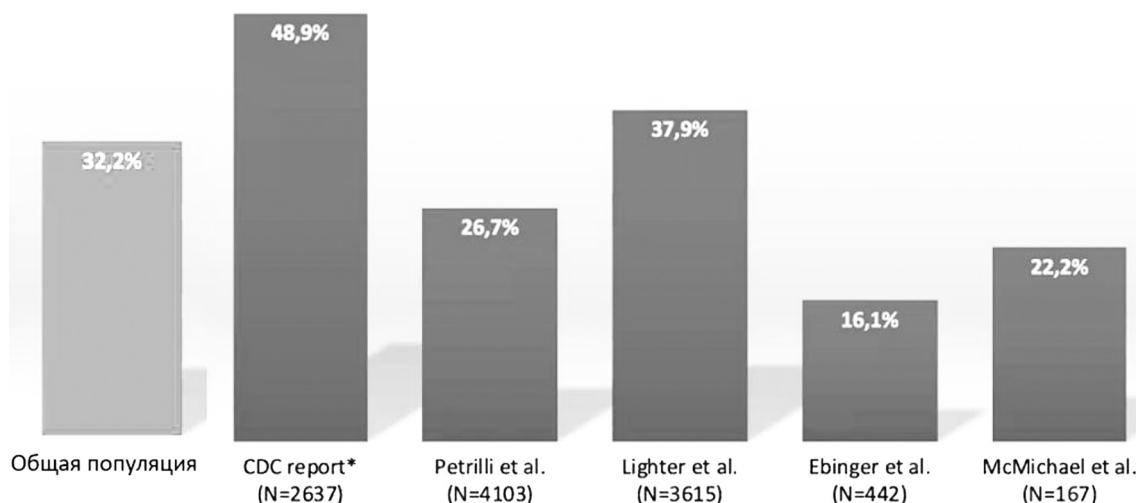


Рисунок 4. Распространенность ожирения у пациентов с COVID-19

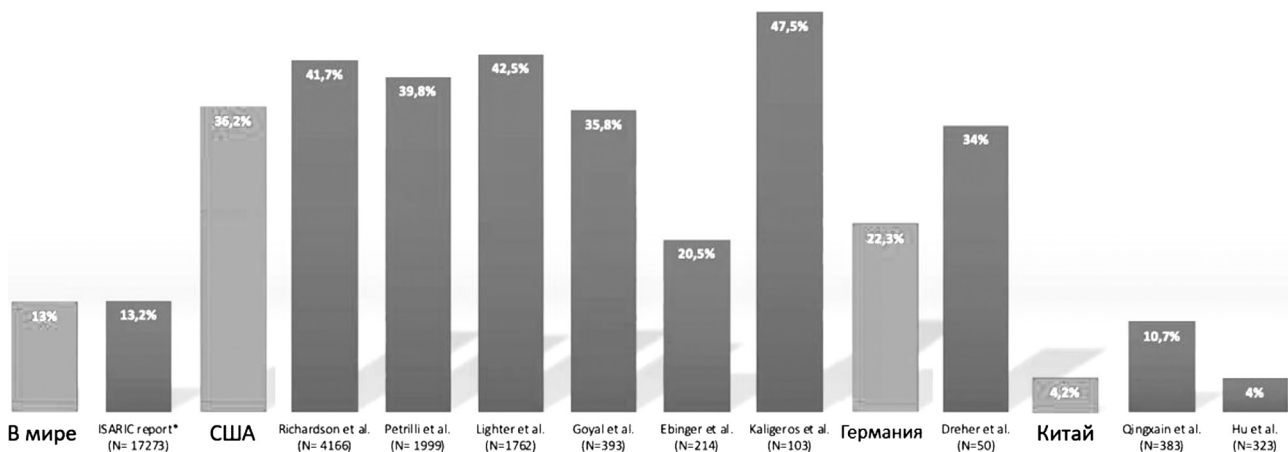


Рисунок 5. Распространенность ожирения у госпитализированных пациентов с COVID-19, International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC)

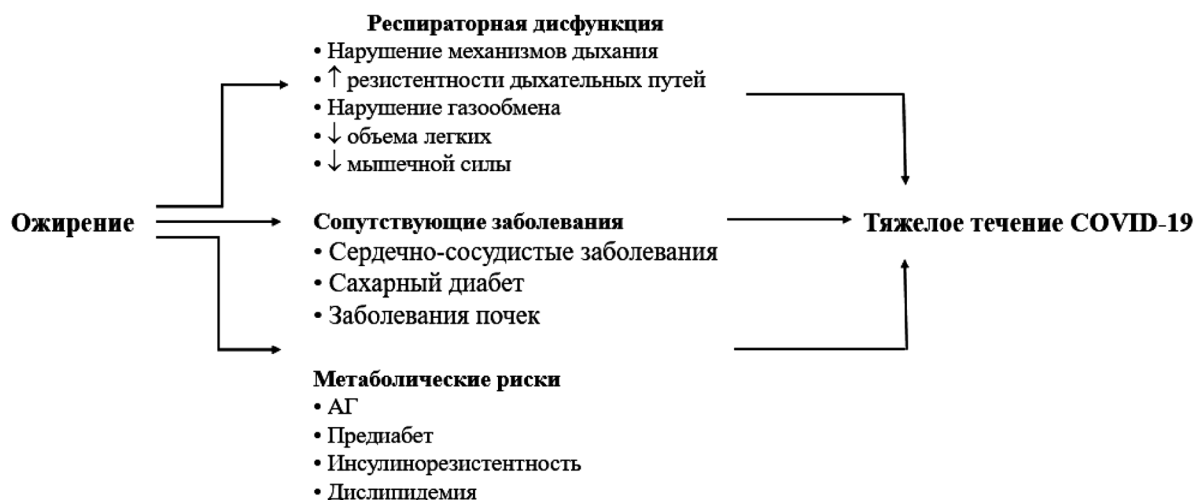


Рисунок 6. Сопутствующие ожирению заболевания и механизмы тяжелого течения COVID-19

Заслуживает внимание гипотеза, выдвинутая Р. М. Ryan и N. M. Carlise [11] о возможных предикторах ожирения, ассоциированных с более тяжелым течением и исходами COVID-19. Помимо уже известных рисков, обусловленных сочетанием ожирения с кардиометаболическими заболеваниями, а также синдром гиповентиляции у критически больных пациентов, авторы рассматривают жировую ткань (особенно висцеральную) у пациентов с ожирением в качестве резервуара для более широкого распространения вируса с повышенным выделением, активации иммунной системы и амплификации цитокинов (рисунок 7) [12–15].

Таким образом, ожирение является одним из значимых факторов риска инфекционной патологии, а также тяжелого исхода данных заболеваний. У пациентов с COVID-19 отмечается высокая частота встречаемости ожирения, в том числе среди госпитализированных и критически больных пациентов, что требует большего объема и за-

трат для оказания медицинской помощи [16, 17]. Для более детального понимания механизмов, обуславливающих более тяжелое течение COVID-19 при ожирении, необходимы дальнейшие исследования по оценке показателей респираторной дисфункции, кардиометаболических, иммунных, воспалительных и тромботических факторов.

Сахарный диабет. Известно, что СД ассоциирован с повышением риска инфекционных заболеваний. Предыдущие исследования показали J-образную зависимость между HbA1c и риском госпитализации по поводу инфекций в целом и инфекций дыхательных путей в частности. Повышенный риск инфицирования был зарегистрирован во время предыдущих вспышек тяжелого острого респираторного синдрома [18], Ближневосточного респираторного синдрома [19] и вируса гриппа H1N1 [20]. В то же время, данные о связи СД с риском инфицирования COVID-19 носят противоречивый характер.

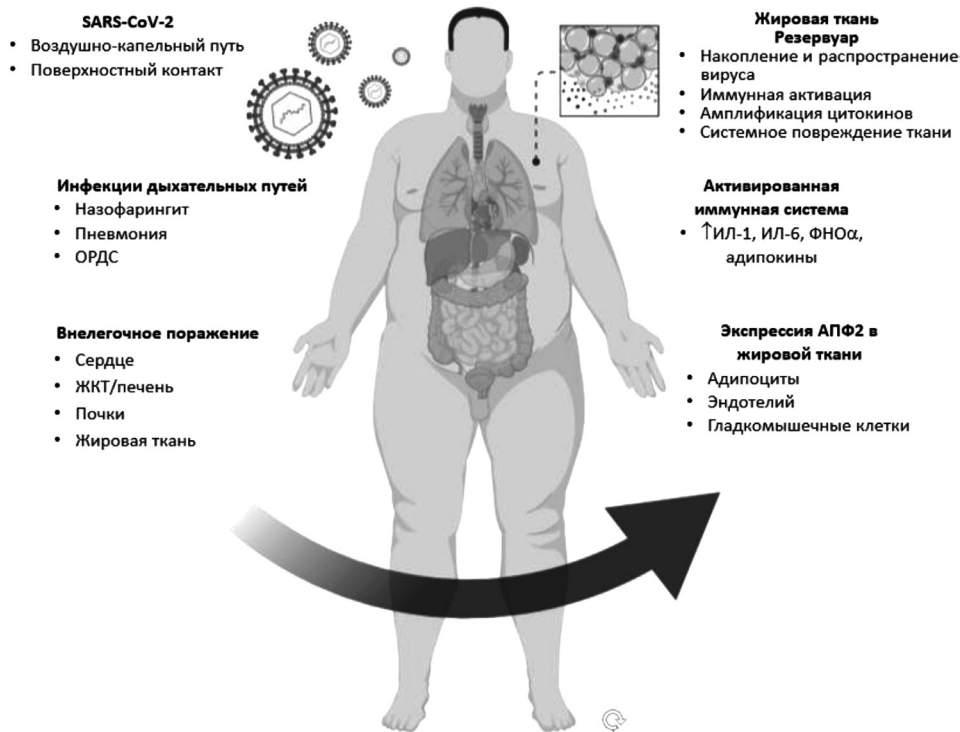


Рисунок 7. Возможные механизмы, обуславливающие более тяжелое течение и исходы COVID-19 у пациентов с ожирением

По данным анализа о распространенности СД диабета у 1590 китайских пациентов с COVID-19 данный показатель составил 8,2 %, что аналогично распространенности СД в Китае. В то же время, распространенность СД возросла до 34,6 % у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [21]. В мета-анализе шести китайских исследований распространенность СД составила 9,7 % во всей когорте COVID-19 (n = 1527), аналогично предполагаемой распространенности СД в Китае (10,9 %) [22]. У 146 пациентов со средним возрастом 65,3 года, госпитализированных с COVID-19 в северной Италии, распространенность СД была 8,9 %, что несколько ниже, чем в том же регионе для того же возраста (11 %) [23].

Учитывая вышеизложенное, СД, по-видимому, не увеличивает риск возникновения COVID-19, однако чаще встречается у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (таблица 2).

По данным исследования, проведенного в Великобритании [32], из 23 804 пациентов с COVID-19, умерших в клинике, у 32 % был СД 2 типа и 1,5 % – СД 1 типа, что в 2,03 и 3,5 раза выше по сравнению со смертностью пациентов без диабета.

В многоцентровом наблюдательном исследовании CORONADO (53 французских центра в период 10–31 марта 2020 г.) у пациентов с СД, госпитализированных с COVID-19, проводилась оценка прогностической ценности клинических

и биологических факторов/особенностей, связанных с конечной точкой (комбинированная интубация трахеи для искусственной вентиляции легких и/или смерть в течение 7 дней после госпитализации в ОИТР). В исследование было включено 1317 пациентов (64,9 % мужчин, средний возраст $69,8 \pm 13,0$ лет, ИМТ $28,4 \text{ кг/м}^2$) среди которых СД 2 типа составлял 88,5 %, СД 1 типа – 23,3 %, другие типы – 5,4 %, впервые выявленный СД – 3,1 % [33]. Микрососудистые и макрососудистые осложнения диабета были выявлены в 46,8 % и 40,8 % случаев соответственно. Первичный исход был выявлен в 29,0 % (95 % ДИ 26,6–31,5). Среди возможных предикторов анализировались следующие параметры: пол, ИМТ, лечение иАПФ, тип диабета, HbA1c, осложнения СД и сахароснижающая терапия. Исследователями сделан вывод о том, что у пациентов с СД, госпитализированных по поводу COVID-19, ИМТ, а не долгосрочный контроль гликемии (HbA1c) независимо связан с интубацией трахеи и/или смертью в течение 7 дней [33].

Накопившиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СД неблагоприятные исходы COVID-19 обусловлены одновременным действием нескольких факторов. Согласно результатам американского исследования, для пациентов с СД 1 типа и COVID-19 был характерен молодой возраст (средний возраст 24,8 лет),

Таблица 2. Исходы COVID-19 у пациентов с СД

Автор	Тип исследования	n	Распространенность СД	Исходы	Риск
Zhang и соавт. [24]	Ретроспективное	258	24 %	Смертность	3.64 (1.08–12.21)*
Kumar и соавт. [25]	Мета-анализ	16 003	9,8 %	Тяжелое течение	2.75 (2.09–3.62)*
Kumar и соавт. [25]	Мета-анализ	16 003	9,8 %	Смертность	1.90 (1.37–2.64)*
Guan и соавт. [21]	Ретроспективное	1590	НД	Комбинированные [†]	1.59 (1.03–2.45) [‡]
Li и соавт. [22]	Мета-анализ	1525	9,7 %	Перевод в ОИТР [§]	2.21 (0.88–5.57) [¶]
Fadini и соавт. [23]	Мета-анализ	1687	НД	Тяжелое течение	2.26 (0.98–4.82)
Fadini и соавт. [23]	Мета-анализ	355	35,5 %	Смертность	1.75
Petrilli и соавт. [14]	Ретроспективное	5279	22,6 %	Госпитализация	2.24 (1.84–2.73)*
Roncon и соавт. [26]	Мета-анализ	1382	НД	Перевод в ОИТР	2.79 (1.85–4.22)*
Roncon и соавт. [26]	Мета-анализ	471	НД	Смертность	3.21 (1.82–5.64)*
Zhou и соавт. [27]	Ретроспективное	191	19 %	Смертность	2.85 (1.35–6.05)*
Zhu и соавт. [28]	Ретроспективное	7337	13 %	Смертность	1.49 (1.13–1.96) [‡]
Yan и соавт. [29]	Ретроспективное	193	25 %	Смертность	1.53 (1.02–2.3) [‡]
Sardu и соавт. [30]	Ретроспективное	59	44 %	Выживаемость	0.172 (0.051–0.576) [‡]
Yang и соавт. [31]	Мета-анализ	4648	НД	Тяжелое течение	2.07 (0.88–4.82)*
Barron и соавт. [32]	Когортное	61 414 470	0,4 % СД 1 типа	Смертность	3.50 (3.15–3.89)*
Barron и соавт. [32]	Когортное	61 414 470	4,7 % СД 2 типа	Смертность	2.03 (1.97–2.09)*

ОИТР – отделение интенсивной терапии и реанимации, НД – нет данных.

* ОШ (95 % ДИ).

[†] перевод в ОИТР, или инвазивная вентиляция, или смерть.

[‡] Hazard ratio (95 % ДИ).

[§] Рассчитано на 1056 пациентах (в трех из шести исследований).

[¶] Коэффициент риска (95 % ДИ).

^{||} Коэффициент риска (95 % ДИ не представлен).

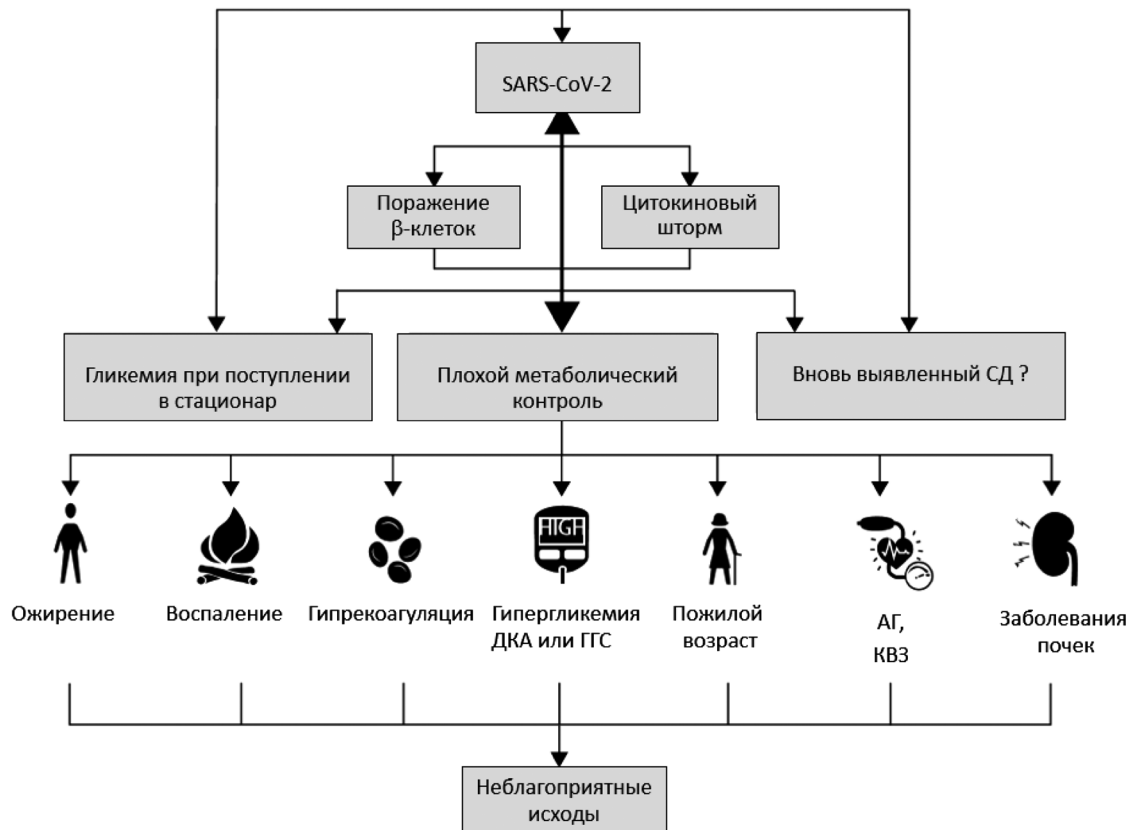


Рисунок 8. Схема взаимных эффектов СД и COVID-19 ДКА – диабетический кетоацидоз, ГГС – гипергликемический гиперосмолярный синдром

высокие концентрации глюкозы при госпитализации и наличие диабетического кетоацидоза (в 45,5 % случаев) [34].

В то же время, при СД 2 типа среди прогностически неблагоприятных факторов рассматриваются: возраст старше 60 лет, ожирение, АГ, другие сердечно-сосудистые заболевания, патология почек, выраженность воспаления и гиперкоагуляции [35] (рисунок 8).

Связь между СД и COVID-19 носит двусторонний характер. С одной стороны, пациенты с СД имеют худший прогноз в отношении COVID-19, вследствие комплекса связанных состояний, повышающих риск неблагоприятных исходов. С другой стороны, SARS-CoV-2 из-за его тропизма к β-клеткам потенциально может быть причиной развития вновь выявленного СД или гипергликемии при госпитализации. Нарушение функции β-клеток наряду с цитокиновым штормом и выбросом контринсулярных гормонов повышают риски развития острых осложнений диабета (ДКА или ГГС). В свою очередь, вновь выявленный СД, гипергликемия (декомпен-

сация заболевания) и острые осложнения диабета усугубляют исходы COVID-19 [35, 36].

Гликемический контроль. Клинические исследования показывают, что плохо контролируемый СД является фактором риска инфекционных заболеваний. Результаты исследований, изучавших исходы COVID-19 в зависимости от гликемического контроля, представлены в таблице 3.

Уровень гликемии плазмы крови при госпитализации. Несмотря на отсутствие связи между HbA1c в исследовании CORONADO, была отмечена связь между уровнем гликемии в плазме при поступлении в стационар и исходами COVID-19. В ретроспективном исследовании G. Iacobellis и соавт. [40] у 80 из 85 пациентов с COVID-19 гипергликемия при госпитализации была наиболее значимым предиктором, ассоциированным с негативными результатами рентгенографической визуализации грудной клетки.

В другом исследовании Y. Zhang и соавт. [41] был выявлен более высокий риск развития комбинированного исхода (госпитализация в ОИТР,

Таблица 3. Исходы COVID-19 в зависимости от гликемического контроля

	Тип исследования	n	Распространенность СД	Параметр	Исходы	Риск
Williamson и соавт. [37]	Когортное	17 425 445*	10 %	HbA1c ≥ 7,5 %	Смертность	2,36 (2,18–2,56)†
Holman и соавт. [38]	Когортное	265 090‡	100 % СД 1 типа	HbA1c > 10 %	Смертность	2,19 (1,46–3,29)†
Holman и соавт. [38]	Когортное	2 889 210‡	100 % СД 2 типа	HbA1c 10 %	Смертность	1,62 (1,48–1,79)†
Sardu и соавт. [30]	Ретроспективное	59	44 %	Гликемия при госпитализации > 7,7 ммоль/л	Выживаемость	0,285 (0,084–0,964)†
Li и соавт. [22]	Ретроспективное	269	19 %	Гипергликемия	Смертность	1,7 (1,11–2,84)†
Zhu и соавт. [28]	Ретроспективное	818	100 %	Средняя гликемия в течение госпитализации 6,4 ммоль/л (IQR 5,2–7,5)	Смертность	0,13 (0,04–0,44)†
Zhu и соавт. [28]	Ретроспективное	818	100 %	Средняя гликемия в течение госпитализации 6,4 mmol/L (IQR 5,2–7,5)	ОРДС	0,41 (0,25–0,66)†
Zhu и соавт. [28]	Ретроспективное	818	100 %	Средняя гликемия в течение госпитализации 6,4 mmol/L (IQR 5,2–7,5)	Сердечная недостаточность	0,21 (0,07–0,59)†
Zhu и соавт. [28]	Ретроспективное	818	100 %	Средняя гликемия в течение госпитализации 6,4 ммоль/л (IQR 5,2–7,5)	Почечная недостаточность	0,22 (0,05–1,03)†
Chen и соавт. [39]	Ретроспективное	904	15 %	Гипергликемия	Смертность	1,08 (1,01–1,16)§

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

* Результаты наблюдения врачей общей практики по данным информационной системы «Партнерства Феникс».

† Скорректированное соотношение рисков.

‡ Пациенты, зарегистрированные врачами общей практики в Англии, Великобритания.

§ Скорректированное соотношение шансов.

искусственная вентиляция легких и смерть) у пациентов с гипергликемией при поступлении (гликемия натощак > 7 ммоль/л) и без диабета в анамнезе по сравнению с пациентами без диабета и нормогликемией (ОШ 5,47 95 % ДИ 1,56–19,82). Этот вывод подтверждается результатами ретроспективного анализа В. Vode и соавт. [42], в котором 40 из 96 пациентов с неконтролируемой гипергликемией (41,7 %) умерли по сравнению со смертельными случаями у 13 из 88 пациентов с ранее установленным СД (14,8 %, $p < 0,001$).

В целом, данные результаты подчеркивают необходимость улучшения гликемического контроля у всех пациентов с гипергликемией, как впервые выявленной, так и при наличии СД.

Внутрибольничный контроль гликемии.

По данным F. Wang и соавт. случайная гипергликемия во время стационарного лечения способствовала ухудшению прогноза у пациентов с COVID-19 в Ухани. [43] Среди 1122 пациентов с COVID-19, госпитализированных в США [42], уровень смертности был в 4 раза выше у пациентов с СД или гипергликемией во время пребывания в стационаре (28,8 %) по сравнению с пациентами с нормогликемией (6,2 %). Более того, смертность была выше у лиц с впервые выявленной гипергликемией, чем у пациентов с ранее диагностированным СД.

В другом исследовании [44] установлено, что гипергликемия во время лечения в стационаре была фактором риска смертности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (скорректированное ОШ 1,8 95 % ДИ 1,1–2,8). Пациенты с COVID-19 и СД [28] с медианной гликемией менее 6,4 ммоль/л, имели более низкую частоту лимфоцитопении (30,5 % vs 49,6 %) нейтрофилии (10,7 % vs 19,4 %), повышения уровня С-реактивного белка (47,5 % vs 59 ± 5 %) и прокальцитонина (24,2 % vs 35,0 %) по сравнению с пациентами со средним значением гликемии более 7,5 ммоль/л. Хороший гликемический контроль также был связан с более низкой частотой осложнений и смертности от всех причин.

По результатам G. Rayman и соавт. отмечена необычно высокая частота встречаемости пациентов с COVID-19, у которых развился ДКА или ГГС [45]. N. Y. Kim и соавт. описаны тяжелые исходы при COVID-19 в двух клинических случаях пациентов с ДКА и ГГС [46]. В анализе J. Li и соавт. [47] ДКА наблюдался у 6,4 % пациентов с COVID-19, и его распространенность возрастала до 11,6 %

у пациентов с СД, и была ассоциирована с повышением смертности (33,3 %).

В исследовании CORONADO [33] у 11,1 % пациентов с СД были выявлены острые осложнения заболевания при госпитализации, включая 132 пациента с выраженной гипергликемией и 40 с кетозом, из которых 19 имели ДКА.

Одной из причин развития ДКА рассматривается прекращение приема сахароснижающих ЛС, вследствие нарушения питания до госпитализации, однако целесообразно учитывать и возможность прямого воздействия SARS-CoV-2 на поджелудочную железу, поскольку вирус связывается с рецепторами ACE2, экспрессированными в ткани поджелудочной железы и, в частности, в β -клетках [48]. Следовательно, острая потеря секреторной способности инсулина наряду со стрессовым состоянием и цитокиновым штормом могут быстро приводить к выраженной гипергликемии с дальнейшим развитием ДКА или ГГС. Кроме того, ГГС, вероятно, увеличивает риск тромбоза, ассоциированного с тяжелым течением COVID-19.

Высказана гипотеза о том, что тропизм SARS-CoV-2 к β -клеткам может вызывать острое нарушение секреции инсулина или разрушение β -клеток и приводить к развитию СД. Эта гипотеза подтверждается предыдущим исследованием [49], в котором установлено, что заражение вирусом герпеса человека 8 в африканской популяции к югу от Сахары, приводило к развитию ДКА у пациентов с СД 2 типа. В соответствии с этой точкой зрения, у госпитализированных пациентов с COVID-19 были зафиксированы случаи впервые выявленного СД.

Среди 453 пациентов с COVID-19 [42, 50] у 94 был диагностирован впервые выявленный СД (первичное повышение гликемии в плазме натощак ≥ 7 ммоль/л и HbA1c $\geq 6,5$ % при госпитализации). Кроме того, у данной подгруппы пациентов был установлен более высокий риск смертности (ОШ 9,42 95 % ДИ 2,18–40,7) по сравнению с лицами с гипергликемией (ОШ 3, 29 95 % ДИ 0,65–16,6) или ранее установленным СД (ОШ 4,63 95 % ДИ 1,02–21,0).

Таким образом, плохой гликемический контроль при поступлении в стационар и во время пребывания в нем ухудшает исходы для пациентов с COVID-19. Кроме того, возможность прямого воздействия SARS-CoV-2 на функцию β -клеток, ассоциировано с быстрым и значимым ухудше-

Таблица 4. Особенности применения сахароснижающих ЛС при COVID-19

	Преимущества	Недостатки	Взаимодействие с фармакотерапией COVID-19
Метформин	Нет риска гипогликемии	Риск лактоацидоза при дыхательной недостаточности Почечная недостаточность Сердечная недостаточность	Лопинавир
Ингибиторы DPP-4	Нет риска гипогликемии Доступен для широкого диапазона функции почек Потенциальное противовоспалительное действие Потенциальная модификация связывания SARS-CoV-2 с ингибиторами DPP-4	N/A	Лопинавир/ритонавир Атазанавир
Ингибиторы SGLT2	Нет риска гипогликемии	Риск гиповолемии. Дисбаланс электролитов Эугликемический кетоацидоз	Лопинавир/ритонавир
Агонисты ГПП-1	Нет риска гипогликемии Потенциальное противовоспалительное действие	Риск желудочно-кишечных побочных эффектов и аспирации	Атазанавир
Сульфонил-мочевина	НД	Риск гипогликемии в сочетании с другими сахароснижающими ЛС	Лопинавир/ритонавир Гидроксихлорохин
Пиоглитазон	Противоспалительное действие	Риск задержки жидкости и сердечной недостаточности	Фавипиравир
Инсулин	Рекомендован в критических состояниях	Риск гипогликемии Возможна потребность в высоких дозах Внутривенное введение	Гидроксихлорохин

нием метаболического контроля у пациентов с ранее диагностированным СД или повышением риска развития СД. Соответственно, у лиц с гипергликемией важно обеспечение гликемического контроля, с целью снижения риска острых осложнений диабета, ассоциированных с тяжелыми исходами и повышением смертности при COVID-19. Кроме того, при достижении и поддержании гликемического контроля необходимо учитывать особенности применения сахароснижающих ЛС в условиях COVID-19 (таблица 4) [35].

В стационарных условиях обосновано продолжение ранее назначенной сахароснижающей терапии с регулярным потреблением калорий и жидкости в соответствии с клиническим статусом, риском побочных эффектов и взаимодействиями между сахароснижающими и ЛС, используемыми для лечения COVID-19. В то же время, инсулин является предпочтительным средством для контроля гликемии у пациентов с СД, получающих лечение в стационаре, и его применение является обязательным у пациентов в критическом состоянии [35, 36].

Таким образом, растущее количество исследований продемонстрировало, что ожирение и са-

харный диабет являются важными факторами риска, влияющими на клиническую тяжесть широкого спектра инфекций. Расстройства иммунной системы, быстрая прогрессия метаболических нарушений играют критическую роль в усугублении тяжести инфекции. Примечательно, что как ожирение, так и сахарный диабет являются сопутствующими заболеваниями, ассоциированными с заболеваемостью и смертностью при COVID-19. Комбинация основных хронических состояний, таких как АГ, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, вместе с измененной экспрессией рецептора ACE2, иммунной дисрегуляцией, альвеолярной и эндотелиальной дисфункцией и активацией системной коагуляции значительно утяжеляют исходы COVID-19 у пациентов с СД.

Для более детального понимания механизмов, обуславливающих тяжелое течение COVID-19 при ожирении, необходимы дальнейшие исследования по оценке показателей респираторной дисфункции, кардиометаболических, иммунных, воспалительных и тромботических факторов. Также, до настоящего времени отсутствуют убедительные данные о механизмах взаимодействия сахароснижающих ЛС с фармакотерапией COVID-19,

оптимальном алгоритме их применения у пациентов с СД. Кроме того, имеющиеся данные о взаимосвязи между СД и COVID-19 должны инициировать дополнительные исследования, с целью понимания конкретных механизмов воздействия вируса (например, его тропизм к β -клеткам поджелудочной железы), которые потенциально ухудшают контроль гликемии вплоть до развития острых осложнений диабета (ДКА или ГГС) и, вероятно, повышают риск развития вновь выявленного СД.

Литература

1. *Puig-Domingo, M.* COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology / M. Puig-Domingo, M. Marazuela, A. Giustina // *Endocrine*. – 2020. – № 68 (Vol. 1). – P. 2–5.
2. *Hoffmann, M.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271–280.
3. *Kuba, K.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury / K. Kuba [et al.] // *Nat Med*. – 2005. – Vol. 11. – P. 875–879.
4. *Lonsdale, J.* The genotype-tissue expression (GTEx) project / J. Lonsdale [et al.] // *Nat Genet*. – 2013. – Vol. 45(6). – P. 580.
5. *Li, M.-Y., Li L., Zhang Y., Wang X.-S.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues // *Infectious Diseases of Poverty*. – 2020. – № 28;9(1):45. – doi:10.1186/s40249-020-00662-x.
6. *Dobner, J., Kaser S.* Body mass index and the risk of infection – from underweight to obesity // *Clin Microbiol Infect*. – 2018. – № 24(1). – P. 24–28.
7. *Wu, Z., McGoogan J. M.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. – 2020. – № 323. – P. 1239–1242.
8. *Grasselli, G.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli [et al.] // *JAMA*. – 2020. – № 28; 323(16). – P. 1574–1581.
9. *Bhatraju, P. K.* Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region – Case Series / P. K. Bhatraju [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – 21;382(21). – P. 2012–2022.
10. *Stefan, N.* Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19 / N. Stefan [et al.] // *Nat Rev Endocrinol*. – 2020. – № 16(7). – P. 341–342.
11. *Ryan, P. M., Caplice N. M.* Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? Obesity (Silver Spring). – 2020. – 10.1002/oby.22843. doi:10.1002/oby.22843.
12. *Bornstein, S. R.* Endocrine and metabolic link to coronavirus infection / S. R. Bornstein [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol*. – 2020. – 16(6). – P. 297–298.
13. *Qingxian, C.* Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China / C. Qingxian [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – doi: 10.2337/dc20-0576.
14. *Petrilli, C. M.* Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City / C. M. Petrilli [et al.] // *BMJ*. – 2020. – doi: 10.1136/bmj.m1966.
15. *Simonnet, A.* High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation / A. Simonnet [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2020. – № 28(7). – P. 1195–1199.
16. *Murugan, A. T., Sharma G.* Obesity and respiratory diseases // *Chron Respir Dis*. – 2008. – № 5(4). – P. 233–242.
17. *Nie, W.* Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis / W. Nie [et al.] // *BMC Med*. – 2014. – 10;12:61. doi: 10.1186/1741-7015-12-61.
18. *Booth, C. M.* Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area // *JAMA*. – 2003. – № 289. – P. 2801–2809.
19. *Garbati, MA, Fagbo SF, Fang VJ, et al.* A comparative study of clinical presentation and risk factors for adverse outcome in patients hospitalised with acute respiratory disease due to MERS coronavirus or other causes / M. A. Garbati [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – 11: e0165978.
20. *Schoen, K.* Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity / K. Schoen [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2019. – 12;19(1):964. doi: 10.1186/s12879-019-4592-0.
21. *Guan, W. J.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2020. – 55(5): 2000547. – doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
22. *Li, B.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li [et al.] // *Clin Res Cardiol*. – 2020. – № 109. – P. 531–38.
23. *Fadini, G. P., Morieri M. L., Longato E., Avogaro A.* Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 // *J. Endocrinol Invest*. – 2020. – № 43. – P. 867–69.
24. *Zhang, Y.* Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: a retrospective cohort study / Y. Zhang [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2020. – 165: 108227.
25. *Kumar, A.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis / A. Kumar [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2020. – no14. – 535e545.
26. *Roncon, L., Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G.* Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome // *J Clin Virol*. – 2020. – № 127. – 104354.
27. *Zhou, F.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 1054–62.
28. *Zhu, L.* Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes / L. Zhu [et al.] // *Cell Metab*. – 2020. – № 31. – P. 1068–77.
29. *Yan, Y.* Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes [Electronic resource] / Y. Yan [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>. – Date of access: 20.07.2020.

30. *Sardu, C.* Outcomes in patients with hyperglycemia affected by Covid-19: can we do more on glycemic control? / C. Sardu [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – № 43. – P. 1408–15.
31. *Yang, J.* Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis / J. Yang [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – № 94. – P. 91–95.
32. *Barron, E.* Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a whole population study / E. Barron et al. // *SSRN Electronic Journal* [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/valabhji-COVID-19-and-diabetes-paper-1.pdf>. Date of access: 20.07.2020.
33. *Cariou, B., Hadjadj S., Wargny M.* Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study // *Diabetologia.* – 2020. [Electronic resource]. – Mode of access: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>. Date of access: 20.07.2020.
34. *Ebekozien, O. A., Noor N., Gallagher M. P., Alonso G. T.* Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the US [Electronic resource] // *Diabetes Care.* – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.2337/dc20-1088>. – Date of access: 20.07.2020.
35. *Apicella, M.* COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes [Electronic resource] / M. Apicella [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Mode of access: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2). – Date of access: 20.07.2020.
36. *Шепелькевич, А. П., Солнцева А. В.* Особенности ведения взрослых и детей с сахарным диабетом в сочетании с COVID-19 / Рецепт. Спецвыпуск COVID-19: Что должен знать каждый врач. – 2020. – № 2, 23, т. 2. – С. 81–95.
37. *Lusignan, S.* Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study [Electronic resource] / S. Lusignan [et al.] // *The Lancet Infect Dis.* – 2020. – Mode of access: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6). – Date of access: 20.07.2020.
38. *Holman, N.* Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a cohort study in people with diabetes / N. Holman [et al.] // *SSRN Electronic Journal.* – 2020. [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-FullManuscript.pdf>. – Date of access: 20.07.2020.
39. *Chen, Y.* Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication / Y. Chen et al. // *Diabetes Care.* – 2020. – № 43. – P. 1399–407.
40. *Iacobellis, G., Penaherrera C. A., Bermudez L. E., Bernal Mizrahi E.* Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-COV-2 in patients with and without diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – 164: 108185.
41. *Zhang, Y.* The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes mellitus and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: a single-center, retrospective, observational study in Wuhan [Electronic resource] / Y. Zhang [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.1111/dom.14086>. – Date of access: 20.07.2020.
42. *Bode, B.* Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States / B. Bode [et al.] // *J Diabetes Sci Technol.* – 2020. – № 14. – P. 813–21.
43. *Wang, F.* Clinical characteristics of 28 patients with diabetes and COVID-19 in Wuhan, China / F. Wang [et al.] // *Endocr Pract.* – 2020. – № 26. – P. 668–674.
44. *Li, X.* Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan [Electronic resource] / X. Li [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>. – Date of access: 20.07.2020.
45. *Rayman, G.* Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic / G. Rayman [et al.] // *Diabet Med.* – 2020. – № 37. – P. 1214–1216.
46. *Kim, N. Y.* Acute hyperglycemic crises with coronavirus disease-19: case reports / N. Y. Kim [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2020. – № 44. – P. 349–353.
47. *Li, J.* COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis [Electronic resource] / J. Li [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.1111/dom.14057>. – Date of access: 20.07.2020.
48. *Hamming, I.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming [et al.] // *J Pathol.* – 2004. – № 203. – P. 631–637.
49. *Sobngwi, E.* Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in subSaharan Africans / E. Sobngwi [et al.] // *JAMA.* – 2008. – № 299. – P. 2770–2776.
50. *Jie Chee, Y., Jia Huey Ng, S., Yeoh E.* Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – № 164. – P. 108166.

References

1. *Puig-Domingo, M.* COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology / M. Puig-Domingo, M. Marazuela, A. Giustina // *Endocrine.* – 2020. – № 68 (vol. 1). – P. 2–5.
2. *Hoffmann, M.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271–280.
3. *Kuba, K.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury / K. Kuba [et al.] // *Nat Med.* – 2005. – Vol. 11. – P. 875–879.
4. *Lonsdale, J.* The genotype-tissue expression (GTEx) project / J. Lonsdale [et al.] // *Nat Genet.* – 2013. – Vol. 45(6). – P. 580.
5. *Li, M.-Y, Li L., Zhang Y., Wang X.-S.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues // *Infectious Diseases of Poverty.* – 2020. – № 28;9(1): 45. – doi:10.1186/s40249-020-00662-x.
6. *Dobner, J., Kaser S.* Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity // *Clin Microbiol Infect.* – 2018. – № 24(1). – P. 24–28.
7. *Wu, Z., McGoogan J. M.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* – 2020. – № 323. – P. 1239–1242.

8. Grasselli, G. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli [et al.] // *JAMA*. – 2020. – 28; 323(16). – P. 1574–1581.
9. Bhatraju, P. K. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region- Case Series / Bhatraju, P. K. [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – 21;382(21). – P. 2012–2022.
10. Stefan, N. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19 / N. Stefan [et al.] // *Nat Rev Endocrinol*. – 2020. – № 16(7). – P. 341–342.
11. Ryan, P. M., Caplice N. M. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? Obesity (Silver Spring). – 2020. – 10.1002/oby.22843. doi:10.1002/oby.22843.
12. Bornstein, S. R. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection / S. R. Bornstein [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol*. – 2020. – 16(6). – P. 297–298.
13. Qingxian, C. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China / C. Qingxian [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – doi: 10.2337/dc20-0576.
14. Petrilli, C. M. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City / C. M. Petrilli [et al.] // *BMJ*. – 2020. – doi: 10.1136/bmj.m1966.
15. Simonnet, A. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation / A. Simonnet [et al.] // *Obesity* (Silver Spring). – 2020. – 28(7). – P. 1195–1199.
16. Murugan, A. T., Sharma G. Obesity and respiratory diseases // *Chron Respir Dis*. – 2008. – 5(4). – P. 233–242.
17. Nie, W. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis / W. Nie [et al.] // *BMC Med*. – 2014. – 10;12:61. doi: 10.1186/1741-7015-12-61.
18. Booth, C. M. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area // *JAMA*. – 2003. – № 289. – P. 2801–2809.
19. Garbati, M. A., Fagbo S. F., Fang V. J. et al. A comparative study of clinical presentation and risk factors for adverse outcome in patients hospitalised with acute respiratory disease due to MERS coronavirus or other causes / M. A. Garbati [et al.] // *PLoS One* 2016. – 11. – P. e0165978.
20. Schoen, K. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity / K. Schoen [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2019. – 12;19(1):964. doi: 10.1186/s12879-019-4592-0.
21. Guan, W. J. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan [et al.] // *Eur Respir J*. – 2020. – 55(5): 2000547. – doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
22. Li, B. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li [et al.] // *Clin Res Cardiol*. – 2020. – № 109. – P. 531–38.
23. Fadini, G. P., Morieri M. L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 // *J Endocrinol Invest*. – 2020. – № 43. – P. 867–69.
24. Zhang, Y. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: a retrospective cohort study / Y. Zhang [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2020. – 165: 108227.
25. Kumar, A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis / A. Kumar [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2020. – № 14. – P. 535e545.
26. Roncon, L., Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome // *J Clin Virol*. – 2020. – № 127. – 104354.
27. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 1054–62.
28. Zhu, L. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes / L. Zhu [et al.] // *Cell Metab*. – 2020. – № 31. – P. 1068–77.
29. Yan, Y. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes [Electronic resource] / Y. Yan [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>. – Date of access: 20.07.2020.
30. Sardu, C. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by Covid-19: can we do more on glycemic control? / C. Sardu [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – № 43. – P. 1408–15.
31. Yang, J. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis / J. Yang [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2020. – № 94. – P. 91–95.
32. Barron, E. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a whole population study [Electronic resource] / E. Barron [et al.] // *SSRN Electronic Journal*. – Mode of access: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/valabhji-COVID-19-and-diabetes-paper-1.pdf>. – Date of access: 20.07.2020.
33. Cariou, B., Hadjadj S., Wargny M. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study [Electronic resource] // *Diabetologia*. – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>. Date of access: 20.07.2020.
34. Ebekozien, O. A., Noor N., Gallagher M. P., Alonso G. T. Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the US [Electronic resource] // *Diabetes Care*. – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.2337/dc20-1088>. – Date of access: 20.07.2020.
35. Apicella, M. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes [Electronic resource] / M. Apicella [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2020. – Mode of access: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2). – Date of access: 20.07.2020.
36. Shepel'kevich, A. P., Solnceva A. V. Osobennosti vedenija vzroslyh i detej s saharnym diabetom v sochetanii s COVID-19 / Recept. Specvypusk COVID-19: Chto dolen znat' kazhdyy vrach. – 2020. – № 2, 23, t. 2. – C. 81–95.
37. Lusignan, S. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study [Electronic resource] / S. Lusignan [et al.] // *The Lancet Infect Dis*. – 2020. – Mode of access: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6). – Date of access: 20.07.2020.
38. Holman, N. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a cohort study in people with diabetes [Electronic resource] / N. Holman [et al.] // *SSRN Electronic Journal*. – 2020. – Mode of access: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/valabhji-COVID-19-and-diabetes-paper-1.pdf>.

nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-FullManuscript.pdf. – Date of access: 20.07.2020.

39. *Chen, Y.* Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication / Y. Chen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – № 43. – P. 1399–407.

40. *Jacobellis, G., Penaherrera C. A. Bermudez L. E., Bernal Mizrahi E.* Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-COV-2 in patients with and without diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – 164: 108185.

41. *Zhang, Y.* The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes mellitus and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: a single-center, retrospective, observational study in Wuhan [Electronic resource] / Y. Zhang [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.1111/dom.14086>. – Date of access: 20.07.2020.

42. *Bode, B.* Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States / B. Bode [et al.] // *J Diabetes Sci Technol.* – 2020. – № 14. – P. 813–21.

43. *Wang, F.* Clinical characteristics of 28 patients with diabetes and COVID-19 in Wuhan, China / F. Wang [et al.] // *Endocr Pract.* – 2020. – № 26. – P. 668–674.

44. *Li, X.* Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan [Electronic resource] / X. Li

[et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>. – Date of access: 20.07.2020.

45. *Rayman, G.* Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic / G. Rayman [et al.] // *Diabet Med.* – 2020. – № 37. – P. 1214–1216.

46. *Kim, N. Y.* Acute hyperglycemic crises with coronavirus disease-19: case reports / N. Y. Kim [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2020. – № 44. – P. 349–353.

47. *Li, J.* COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis [Electronic resource] / J. Li [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2020. – Mode of access: <https://doi.org/10.1111/dom.14057>. – Date of access: 20.07.2020.

48. *Hamming, I.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming [et al.] // *J Pathol.* – 2004. – № 203. – P. 631–637

49. *Sobngwi, E.* Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in subSaharan Africans / E. Sobngwi [et al.] // *JAMA.* – 2008. – № 299. – P. 2770–2776.

50. *Jie Chee, Y., Jia Huey Ng, S., Yeoh E.* Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – № 164. – 108166.

Поступила 02.11.2020 г.