

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА (HbA_{1c}) У БОЛЬНЫХ С COVID-19 ЯВЛЯЕТСЯ МАРКЕРОМ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, НО НЕ ИНДИКАТОРОМ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА



© М.В. Шестакова, И.В. Кононенко, З.А. Калмыкова*, А.В. Железнякова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Прошло менее года с начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Первые опубликованные результаты исследований демонстрируют частое повышение показателей гликемии у пациентов без предшествующих нарушений углеводного обмена, обсуждается связь состояния углеводного обмена и течения COVID-19.

ЦЕЛЬ. Выявить частоту ранее установленного и впервые выявленного сахарного диабета (СД) у пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19. Оценить взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с маркерами воспалительного процесса и тяжестью инфекционного заболевания.

МЕТОДЫ. В одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование были включены 155 пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ с клинико-лабораторной картиной COVID-19 и двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией. Для диагностики нарушений углеводного обмена всем больным проводилось определение глюкозы крови при поступлении (ГКПП), глюкозы плазмы натощак (ГПН) и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). В зависимости от наличия СД в анамнезе пациенты были разделены на 2 группы: 1) без ранее установленного СД и 2) с СД в анамнезе (Группа D). Пациенты без СД в анамнезе по уровню HbA_{1c} были подразделены на подгруппы: с HbA_{1c} ≤6,0% (Группа А), с HbA_{1c} >6,0% и <6,5% (Группа В), с HbA_{1c} ≥6,5% (Группа С). Дополнительно у всех пациентов оценивали маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6)), степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии легких, степени насыщения крови кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии, длительность госпитализации, исходы лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Больные с ранее установленным диагнозом СД 2 типа (СД2) составили 16,7% (n=26). Из пациентов без СД в анамнезе по совокупности показателей HbA_{1c}, ГПН и ГКПП впервые диагноз СД2 был установлен у 8 больных (5,2%), у 66 больных (42,6%) все три показателя соответствовали нормальным значениям углеводного обмена. У остальных больных (n=55) интерпретация состояния углеводного обмена была затруднена в связи с обнаруженным фактом несоответствия уровня HbA_{1c} показателям ГПН и ГКПП: в частности, уровень HbA_{1c} ≥6,5% (что соответствует диагностическому порогу СД) был выявлен у 19 больных (12,2%) при нормальных показателях ГПН и ГКПП. Стрессовой гипергликемией при поступлении и по состоянию гликемии натощак зарегистрировано не было. Вне зависимости от наличия подтвержденного СД отмечалась значимая положительная корреляция уровня HbA_{1c} с маркерами воспаления (СОЭ, СРБ, ИЛ-6) и отрицательная — со степенью сатурации кислорода (SpO₂). Пациенты с HbA_{1c} ≥6,5% без СД в анамнезе имели наиболее тяжелое течение заболевания: самую большую длительность госпитализации, наибольшее поражение легочной ткани, высокую летальность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Частота СД среди госпитализированных с COVID-19 больных составила 21,9% (из них у 16,7% диагноз СД был установлен ранее, у 5,2% — выявлен впервые). Это в 1,5 раза выше, чем в общей популяции в сопоставимой возрастной категории. У пациентов без СД в анамнезе диагностика нарушений углеводного обмена в остром инфекционном периоде затруднена. Повышенный уровень HbA_{1c} (≥6,5%), впервые выявленный в остром периоде инфекции, в сочетании с нормальными показателями ГПН и при ГКПП не может являться диагностическим критерием СД и требует динамического наблюдения. Уровень HbA_{1c} вне зависимости от наличия СД может рассматриваться как прогностический фактор в отношении тяжести новой коронавирусной инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; сахарный диабет, стресс-индуцированная гипергликемия; HbA_{1c}; маркеры воспаления

HIGH LEVEL OF GLYCATED HEMOGLOBIN (HbA_{1c}) IN PATIENTS WITH COVID-19 IS A MARKER OF THE SEVERITY OF THE INFECTION BUT NOT AN INDICATOR OF PREVIOUS DIABETES MELLITUS

© Marina V. Shestakova, Irina V. Kononenko, Zilya A. Kalmykova*, Anna V. Zheleznyakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia



BACKGROUND: Less than a year has passed since the start of the new coronavirus infection COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2. First published research results demonstrate a frequent increase in glycemia in patients without previously diagnosed carbohydrate metabolism disorders. A possible relationship between the carbohydrate metabolism state and the course of COVID-19 is considered.

AIM: To identify the incidence of known and newly diagnosed diabetes mellitus (DM) in hospitalized patients with COVID-19 and evaluate the relationship between glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), inflammation markers and infectious disease severity.

METHODS: A single-center, cross-sectional, retrospective study included 155 patients with confirmed COVID-19 and bilateral polysegmental viral pneumonia hospitalized in the Endocrinology Research Centre, Russian Federation. Diagnosis of carbohydrate metabolism disorders was based on the HbA_{1c} level, blood glucose level at admission (BGA) and fasting plasma glucose (FPG). Patients were divided into 2 groups: without the previously diagnosed DM (n=129, 83.3%) and with known history of DM (n=26, 16.7%). Patients without previously diagnosed DM were divided into subgroups according to HbA_{1c} levels: ≤6.0% (Group A), >6.0% HbA_{1c} <6.5% (Group B), ≥6.5% (Group C). Additionally, insulin, interleukin 6 (IL-6) and D-dimer levels were measured in all patients. Blood oxygen saturation (SpO₂) was measured by pulse oximetry, computerized tomography of lungs with calculation of lung parenchyma damage percentage.

RESULTS: Type 2 DM was previously established in 16.7% of all included patients. Among patients without DM history, DM was revealed in 8 patients (5.2%), based on HbA_{1c}, FPG and BGA. In 66 patients (42.6%) we observed no changes in carbohydrate metabolism. In 55 patients, the interpretation of carbohydrate metabolism state was difficult due to inconsistency of HbA_{1c} level with FPG and BGA: in particular, the level of HbA_{1c} ≥ 6.5% (which corresponds to the diagnostic threshold of the DM) was detected in 19 patients (12.2%) with normal FPG and BGA. No true stress hyperglycemia on admission and according to FPG was reported. Despite the presence of confirmed DM, HbA_{1c} levels positively correlated with inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, IL-6) and SpO₂. Patients with a HbA_{1c} ≥ 6.5% without DM history had the most severe course of the disease: longest duration of hospitalization, largest damage of the pulmonary tissue, and high lethality.

CONCLUSION: The incidence of DM among patients hospitalized with COVID-19 was 21.9% (16.7% had previous diagnosis of DM, 5.2% — newly diagnosed), which is 1.5 times higher than in general population in a comparable age category. It is difficult to assess the carbohydrate metabolism disorders in patients in acute infectious period. An increased level of HbA_{1c} (≥6.5%), first detected in the acute period of infection, in combination with normal FPG and BGA parameters, cannot be a diagnostic criterion and requires dynamic monitoring. HbA_{1c} level can be considered as a predictive factor of COVID-19 severity, independent of DM.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; stress hyperglycemia; HbA_{1c}; inflammation markers

Пандемия новой коронавирусной инфекции (**CO**rona**VI**rus**D**isease 2019, COVID-19), начавшаяся в декабре 2019 г. и продолжающаяся по сей день, унесла жизни более миллиона человек во всем мире [1]. Основной и быстро достижимой мишенью вируса являются альвеолярные клетки 2 типа (AT2) легких, в связи с чем наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония, у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Ведущей теорией, объясняющей особенности клинической картины заболевания, является высокая аффинность S-гликопротеинов коронавируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) [2]. Установлено, что наиболее тяжелое течение COVID-19 наблюдается у лиц с хроническими заболеваниями, в том числе у больных с сахарным диабетом (СД). При СД повышаются не только экспрессия рецептора АПФ2 (во многих тканях), но и его связываемость с вирусом, что может объяснять более тяжелое течение коронавирусной инфекции [3]. Вместе с тем описаны случаи гипергликемии, впервые зарегистрированные на фоне коронавирусной инфекции [4, 5]. Такие случаи могут соответствовать следующим ситуациям:

1. впервые выявленному СД (ранее не диагностированному), когда показатели глюкозы плазмы соответствуют критериям СД и сохраняются таковыми и после выписки из стационара;

2. впервые выявленному COVID-индуцированному СД, природа которого еще не ясна [4, 5];
3. стресс-индуцированной гипергликемии (СИГ), «связанной со стационаром», которая может нормализоваться после разрешения острой ситуации [6, 7]. Дополнительное определение HbA_{1c} в этом случае позволяет дифференцировать СИГ и ранее не диагностированный СД [6–8].

ЦЕЛЬ

Выявить частоту СД (ранее установленного и впервые выявленного) у пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19. Оценить взаимосвязь уровня HbA_{1c} с маркерами воспалительного процесса и тяжестью инфекционного заболевания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена как одномоментное ретроспективное исследование, проведенное в одном центре.

Критерии включения

В исследование были включены пациенты, госпитализированные по скорой медицинской помощи в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с мая по июнь 2020 г. с диагнозом: «Коронавирусная

инфекция, вирус идентифицирован/не идентифицирован. Внебольничная вирусная пневмония». Вирусная пневмония подтверждена при проведении компьютерной томографии легких при поступлении. У 53% диагноз COVID-19 был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Все пациенты дали информированное согласие на обследование согласно требованиям локального этического комитета.

Критерии исключения:

1. прием системных глюкокортикостероидов до госпитализации;
2. химиотерапия и онкологические заболевания в анамнезе в течение последних 6 мес;
3. тяжелые, известные ранее заболевания почек и печени;
4. тяжелая анемия.

Условия проведения

Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, функционировавшем как стационар для пациентов с COVID-19 в соответствии с приказом Минздрава России №397 от 01.05.2020 г.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 5 мая по 5 июня 2020 г. и включало набор пациентов, формирование групп исследования с последующим выполнением лабораторных исследований крови, обработкой полученных результатов.

Описание медицинского вмешательства

Всем включенным в исследование пациентам были определены:

- гликированный гемоглобин (HbA_{1c});
 - глюкоза крови при поступлении (ГКПП);
 - глюкоза плазмы натощак (ГПН);
 - иммунореактивный инсулин натощак (ИРИ);
 - клинический анализ крови (с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ));
 - биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-ЕРІ, электролиты, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), билирубин, глюкоза, альбумин, лактатдегидрогеназа, ферритин);
 - С-реактивный белок (СРБ);
 - интерлейкин-6 (ИЛ-6);
 - D-димер.
- Расчетными методами определялись:
- индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR);
 - среднесуточная глюкоза плазмы (ССГП);
 - стресс-индуцированная гликемия (СИГ).

Всем пациентам проводилось антропометрическое исследование, при сборе анамнеза был задан вопрос о наличии предшествующего СД, приеме сахароснижающих препаратов. Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия с измерением степени насыщения крови кислородом (SpO₂) и компьютерная томография легких (КТ)

при поступлении с определением процента поражения легочной паренхимы (%).

Оценка тяжести состояния пациентов при поступлении проводилась по шкале NEWS в баллах [9].

Обследование и лечение пациентов осуществлялись согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 6 (28.04.2020).

Методы регистрации исходов

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

- HbA_{1c} определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Метод сертифицирован NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program). Значения HbA_{1c} ≤6,0% расцениваются как норма, >6,0%, но <6,5% — как высокий риск СД, ≥6,5% — как СД [10].
- Биохимическое исследование крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories, США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Референсные интервалы для биохимических показателей крови составляли: глюкоза — 3,1–6,1 ммоль/л, АЛТ — 0,0–55,0 Ед/л, АСТ — 5,0–34,0 Ед/л, креатинин — 50–98 мкмоль/л, калий — 3,5–5,1 ммоль/л, натрий — 136–145 ммоль/л, лактатдегидрогеназа — 125–220 Ед/л, альбумин — 34–48 г/л.
- ССГП была рассчитана, исходя из уровня HbA_{1c} по формуле: ССГП (ммоль/л) = 1,5944 × HbA_{1c} (%) – 2,594 [11].
- СИГ — это величина, на которую ГКПП превышает среднесуточную гликемию, рассчитанную исходя из уровня HbA_{1c}. СИГ была рассчитана по формуле: Неблагоприятным уровнем СИГ считается >4,0 ммоль/л [12].
- Маркеры воспаления: СОЭ определялась на гематологическом автоматическом анализаторе Sysmex ХЕ-210, СРБ, ферритин, ИЛ-6 — методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories, США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Референсные интервалы составляли: СОЭ — 0–10 мм/ч, СРБ — 0,1–5 мг/л, ИЛ-6 — 0–10 пг/мл, ферритин — 30–300 нг/мл.
- Оценка объема изменений в паренхиме легких проводилась с помощью программы обсчета Thoracic VCAR на рабочей станции AW Server 3.2. компании General Electric. Пораженные участки паренхимы окрашивались выбранным цветом. Отдельно исключались из обсчета сосуды, участки консолидации, бронхи и ткани средостения. Автоматически определялся объем пораженной паренхимы и ее процент относительно неизменной ткани легкого, который высчитывался как для всего легкого, так и для каждой его доли.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить возможность проведения данной научно-исследования

тельской работы, выписка из протокола № от 05.05.2020 г. Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ осуществлялся с использованием прикладных программ MS Excel версии 14.7.2 и программы Wizard версии 1.9.42 (267). Для анализа вида распределений применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Описание количественных данных представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75], массовой доли (%). Сравнение показателей в изучаемых группах осуществляли при помощи U-критерия Манна–Уитни, χ^2 Фишера, в нескольких группах сравнение проводили с помощью критерия Крускала–Уоллиса. Для исследования взаимосвязи между признаками использовался коэффициент корреляции Спирмена с поправкой Бонферрони. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез был принят как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Из поступивших в стационар ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» 194 пациентов после применения «критериев исключения» в исследование были включены 155 пациентов. Пациенты были госпитализированы на 6–10-й день от начала появления первых симптомов заболевания (в среднем на 7–8-й день) в связи с ухудшением состояния. У всех пациентов в дебюте заболевания отмечалось повышение температуры до 38–39 градусов, большинство

принимали жаропонижающие препараты до госпитализации (парацетамол). Медиана возраста пациентов составила 59 лет [47; 72], соотношение мужчин/женщин (%) — 49,4/50,6, индекс массы тела (ИМТ) — 28,9 [25,4; 32,9] кг/м². При анализе сопутствующей патологии было установлено: 33,5% больных имели ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), 41,4% госпитализированных страдали артериальной гипертензией, 8,3% — ишемической болезнью сердца, при этом 7 (4,46%) пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда, 5 (3,2%) — вмешательства на коронарных артериях, 6 (3,8%) — острые нарушения мозгового кровообращения, онкологические заболевания в анамнезе отмечались у 5 (3,8%) пациентов. Заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.) наблюдались у 13 (8,3%) больных.

В зависимости от наличия СД в анамнезе пациенты были разделены на 2 группы: без ранее установленного СД — 129 (83,3%) и с СД в анамнезе — 26 человек (16,7%, группа D) (рис. 1).

Пациенты с СД в анамнезе (группа D)

В группу вошли 26 человек: 25 с СД 2 типа (СД2) и 1 — с СД 1 типа (СД1), длительность СД составляла 4–23 года. Инсулинотерапию получали 10 пациентов (5 в виде монотерапии и 5 — комбинацию продленного инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП)). Медиана HbA_{1c} составила 8,3% [7,5; 9,4] (табл. 1).

Пациенты без СД в анамнезе

Согласно уровню HbA_{1c} были подразделены на 3 группы (рис. 1):

- с HbA_{1c} $\leq 6,0\%$ (Группа А, n = 66);
- с HbA_{1c} $> 6,0\%$ но $< 6,5\%$ (Группа В, n = 36);
- с HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (Группа С, n = 27).

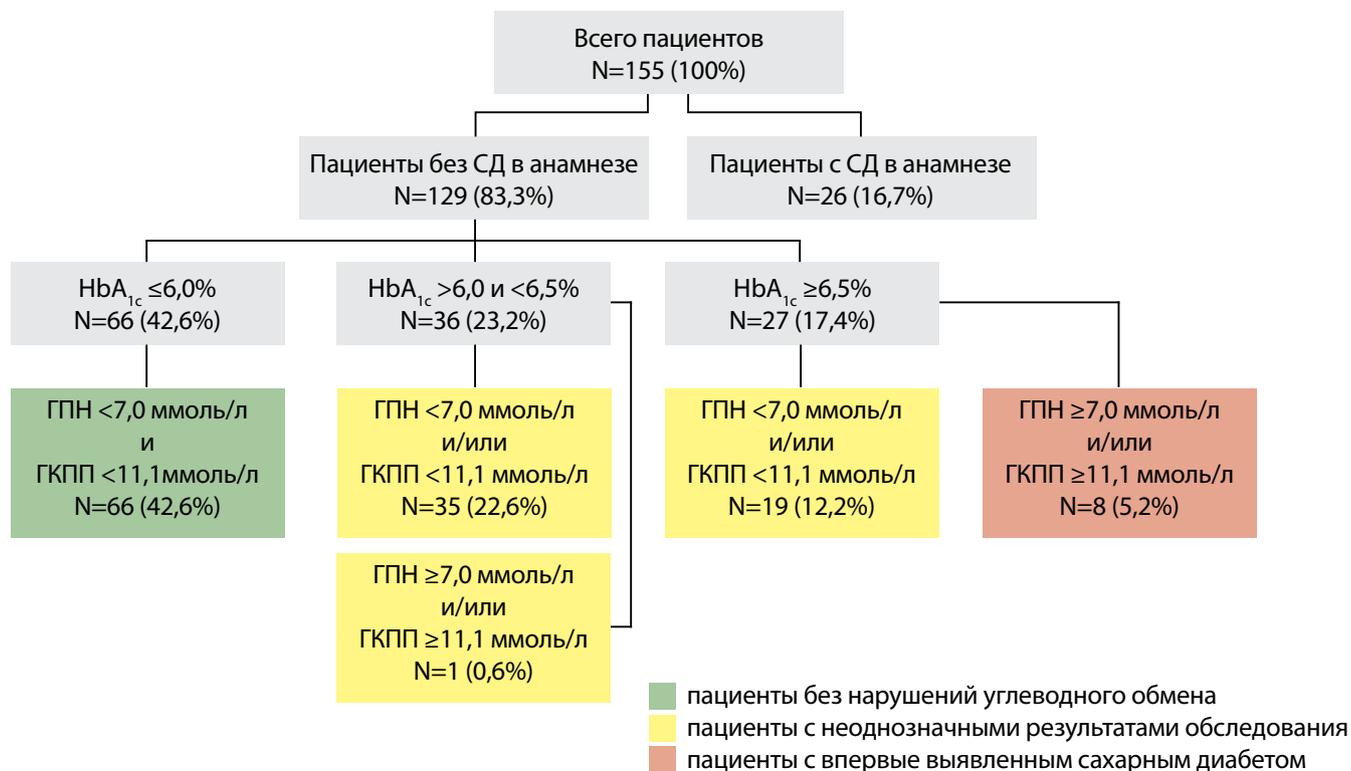


Рисунок 1. Характеристика показателей углеводного обмена у госпитализированных больных с COVID-19 и внебольничной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией.

СД — сахарный диабет; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ГКПП — глюкоза крови при поступлении.

Таблица 1. Клиническая характеристика и показатели углеводного обмена у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина и наличия сахарного диабета в анамнезе

Показатели	Пациенты без СД в анамнезе			Пациенты с СД в анамнезе (n=26) Группа D	Критерий Крускала– Уоллиса p
	HbA _{1c} ≤6,0% (n=66) Группа A	HbA _{1c} >6,0%, но <6,5% (n=36) Группа B	HbA _{1c} ≥6,5% (n=27) Группа C		
HbA _{1c} , %	5,8 [5,7; 5,9]	6,3 [6,2; 6,4]	6,7 [6,5; 7,0]*	8,3 [7,5; 9,4]**	<0,001
Пол, количество, % м/ж	42/24 64%/36%	13/23 36%/64%	14/13 52%/48%	8/18 31%/69%	0,009
Возраст, лет	51 [42; 62]	63 [54,75; 75,5]	69 [49,5; 79,5]*	66,5 [60; 71,75]	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	27,5 [24,5; 30,4]	29,9 [24,7; 34]	29,6 [25,7; 34,6]	30,8 [28; 35,5]	0,082
Гемоглобин, г/л	141 [131; 148]	130 [123; 140]	132 [121; 140]*	131,5 [114; 137]	0,003
ГПН, ммоль/л	5,01 [4,8; 5,3]	5,31 [5,05; 5,85]	5,46 [5,05; 6,3]*	8,45 [7,7; 10,6]**	<0,001
ГКПП, ммоль/л	5,75 [5,4; 6,3]	6,44 [5,92; 6,93]	6,4 [5,85; 7,56]*	10,8 [8,97; 12,84]**	<0,001
ССГП, ммоль/л	6,65 [6,49; 6,81]	7,45 [7,29; 7,61]	8,09 [7,8; 8,6]	10,64 [9,3; 12,4]	<0,001
СИГ, ммоль/л	-0,79 [-1,27; -1,23]	-0,88 [-1,4; -0,53]	-1,78 [-2,26; -0,84]	0,36 [-1,12; 1,56]	<0,001
pСКФ по EPI, мл/мин/1,73 м ²	89,8 [76,6; 100,1]	72,7 [60,7; 93,3]	81,3 [63,1; 97,1]*	76,5 [52,1; 89,5]	0,002

Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75], массовой доли (%). Сравнение в группах проводили с помощью критерия Крускала–Уоллиса. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ССГП — среднесуточный уровень глюкозы плазмы за последние 3 мес; СИГ — стресс-индуцированная гипергликемия, ммоль/л; ГКПП — глюкоза крови при поступлении, ммоль/л.

* — достоверные различия между группами A и C, p<0,05.

** — достоверные различия между группами D и C, p<0,001.

Результаты исследования пациентов без СД в анамнезе

- Группа A с «недиабетическим» уровнем HbA_{1c} ≤6,0% (n=66).

У всех пациентов этой группы показатели ГПН и ГКПП не превышали значений, соответствующих диагностическим критериям СД (рис. 1). Таким образом, у 42,6% всех госпитализированных больных нарушения углеводного обмена выявлены не были. Медиана HbA_{1c} составила 5,8% [5,7; 5,9] (табл. 1).

- Группа B с пограничным уровнем HbA_{1c} >6,0% и <6,5% (n=36).

У всех пациентов этой группы, за исключением 1 человека, показатели ГПН и ГКПП не превышали значений, соответствующих диагностическим критериям СД. Однако, учитывая пограничный уровень HbA_{1c}, соответствующий высокому риску СД, мы не смогли однозначно классифицировать состояние углеводного обмена у этих больных. Медиана HbA_{1c} составила 6,3% [6,2; 6,4] (табл. 1).

- Группа C с «диабетическим» уровнем HbA_{1c} ≥6,5% (n=27).

У 8 пациентов этой группы одновременно отмечалось повышение или ГПН ≥7,0 ммоль/л, и/или ГКПП ≥11

ммоль/л, что в сочетании с «диабетическим» уровнем HbA_{1c} позволило поставить диагноз «впервые выявленного» СД2. Медиана возраста этих пациентов составила 65,5 года. Эта группа составила 5,2% всех госпитализированных больных.

У 19 пациентов этой группы, несмотря на «диабетический» уровень HbA_{1c}, показатели ГПН и ГКПП не превышали значений, соответствующих диагностическим критериям СД, что не позволяло однозначно классифицировать состояние углеводного обмена. Медиана HbA_{1c} составила 6,7% [6,5; 7,0] (табл. 1).

Клиническая характеристика и показатели углеводного обмена у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} и наличия СД в анамнезе представлены в табл. 1.

Анализ степени воспалительного процесса по группам

Пациенты группы C (HbA_{1c} ≥6,5% и без СД в анамнезе) составляли наиболее тяжелую когорту пациентов среди всех обследованных лиц. У 76% больных данной группы имелась 3–4 стадия поражения легких по данным КТ (табл. 2). Перевод в отделение реанимации в связи с ухудшением состояния для неинвазивной вентиляции

легких потребовался 8 пациентам (30%), двое из которых скончались.

При сравнении с пациентами группы А (без СД с $HbA_{1c} \leq 6,0\%$) пациенты группы С были значительно старше (51 год и 69 лет соответственно), имели значительно ниже уровень гемоглобина в общем анализе крови (141 г/л и 132 г/л), более высокий уровень СРБ (54,5 мг/л и 92,5 мг/л), СОЭ (32 мм/ч и 47,5 мм/ч), ИЛ-6 (10,2 пг/мл и 44,9 пг/мл), более тяжелое состояние на момент госпитализации (4 балла и 5,5 балла по NEWS), более низкие уровни SpO_2 (95% и 93%) и более продолжительный период госпитализации (12 и 15 дней) (табл. 2).

При сравнении с пациентами группы А ($HbA_{1c} \leq 6,0\%$) пациенты группы D (с СД в анамнезе) были старше ($p < 0,001$), имели более высокий ИМТ ($p = 0,015$), ниже уровень гемоглобина ($p = 0,001$), СКФ ($p < 0,001$), выше уровень СОЭ ($p = 0,045$). Однако по остальным показателям достоверных отличий не было (табл. 2).

При сопоставлении пациентов группы С ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$ без СД в анамнезе) и пациентов группы D (с анамнезом СД) было получено, что эти группы были сопоставимы по уровню маркеров воспаления (ИЛ-6, СРБ, СОЭ), но имели достоверно более низкую SaO_2 и худшие исходы (перевод в ОРИТ и летальные исходы), несмотря на отсутствие СД в анамнезе и более низкие показатели гликемии и HbA_{1c} (табл. 2, рис. 2).

Наиболее благоприятные исходы заболевания наблюдались в группе А у больных с нормогликемией и $HbA_{1c} \leq 6,0\%$.

При проведении анализа ранговой корреляции уровня HbA_{1c} во всей выборке были получены (рис. 3):

- умеренная положительная связь с возрастом пациентов: $r = 0,388$ ($p = 0,000001$);
- слабые положительные связи с: ИМТ — $r = 0,22$ ($p = 0,016$), СОЭ — $r = 0,27$ ($p = 0,0008$); СРБ — $r = 0,2$ ($p = 0,0135$), с ИЛ-6 — $r = 0,19$ ($p = 0,035$); с НОМА-IR — $r = 0,23$ ($p = 0,005$);

- умеренная отрицательная связь с гемоглобином (Hb) — $r = -0,32$ ($p = 0,00005$);
- слабые отрицательные связи с уровнем сатурации кислорода крови (SpO_2 , %) — $r = -0,17$ ($p = 0,04$); с рСКФ — $r = -0,28$ ($p = 0,0004$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании суммарная частота выявления СД у больных, госпитализированных в связи с COVID-19, составила 21,9%. Из них доля больных с ранее установленным СД составила 16,7% (медиана возраста 66,5 года), доля лиц с впервые выявленным СД — 5,2% (медиана возраста — 65,5 года). Практически все эти больные (за исключением 1 случая с ранее установленным СД1) имели СД2. Поэтому в обсуждении результатов мы будем сопоставлять все полученные данные с частотой выявления СД2. Аналогичные данные были получены в другом крупном COVID-госпитале Москвы, где частота встречаемости СД среди 1007 больных в аналогичной возрастной категории составляла 26,1% [13]. По данным Российского национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION по выявлению распространенности СД2 среди взрослого населения страны в возрасте 20–79 лет, установлено, что СД2 имеют 5,4% населения. Максимальная распространенность СД2 отмечалась в возрасте 65–69 лет и составляла 13,6% [14]. Таким образом, сравнивая встречаемость СД2 в России в общей популяции с таковой в COVID-госпиталях в сопоставимой возрастной категории, можно сделать вывод, что распространенность СД среди заболевших COVID-19 в 1,5–1,9 раза выше, чем в общей популяции. Это свидетельствует о высокой уязвимости больных диабетом к новой коронавирусной инфекции.

Результаты опубликованных с момента начала пандемии COVID-19 исследований демонстрируют нередко впервые зафиксированную гипергликемию у пациентов

Таблица 2. Исходы заболевания в группах больных в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина

	Пациенты без СД в анамнезе			Пациенты с СД в анамнезе	Критерий Крускала–Уоллиса р
	$HbA_{1c} \leq 6,0\%$ (n=66) Группа А	$HbA_{1c} > 6,0\%$, но $< 6,5\%$ (n=36) Группа В	$HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (n=27) Группа С	СД (n=26) Группа D	
Тяжесть состояния по шкале NEWS, баллы	4 [1,25; 6]	4 [2; 7]	6 [3; 7] *	3 [2; 5]	0,050
Длительность госпитализации, дни	12 [11; 14]	14 [11; 16]	15 [13; 18,5]*	12 [11; 14]**	<0,001
Пациенты, переведенные в ОРИТ, n (%)	0	4 (11%)	8 (30%)	4 (15%)	<0,001
Умерли, n (%)	0	1 (3%)	2 (7%)	0	0,102

Данные представлены в виде медианы с 25 и 75 интерквартильным интервалом медианы (Ме) и интерквартильного интервала [25; 75], массовой доли (%). Сравнение в группах проводили с помощью критерия Крускала–Уоллиса. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; КТ — компьютерная томография; SpO_2 — уровень сатурации крови кислородом; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД — сахарный диабет; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

* — достоверные различия между группами А и С, $p < 0,05$.

** — достоверные различия между группами D и С, $p < 0,001$.

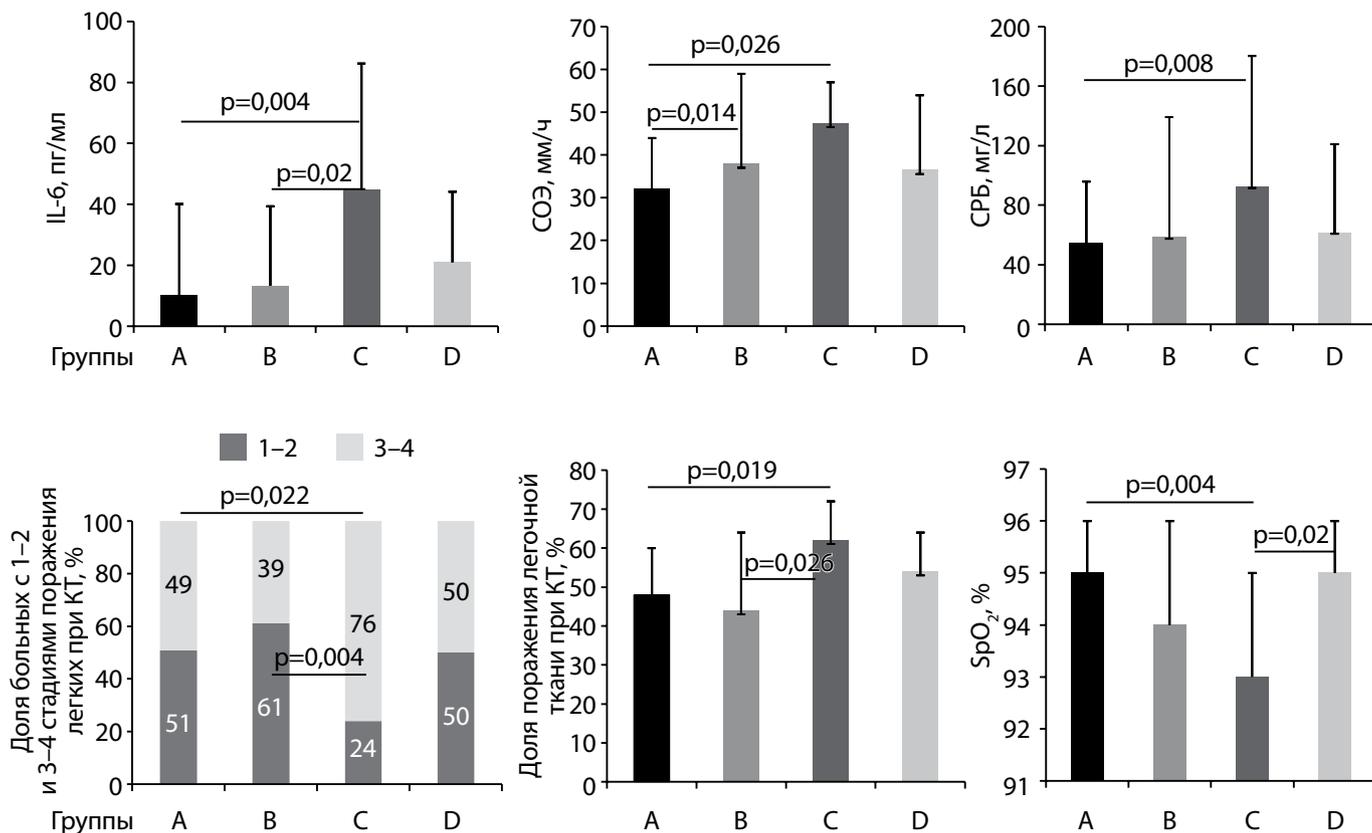


Рисунок 2. Факторы воспаления, степени насыщения крови кислородом и объем поражения легочной ткани в группах больных в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина.
СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; КТ — компьютерная томография; SpO₂ — уровень сатурации крови кислородом.

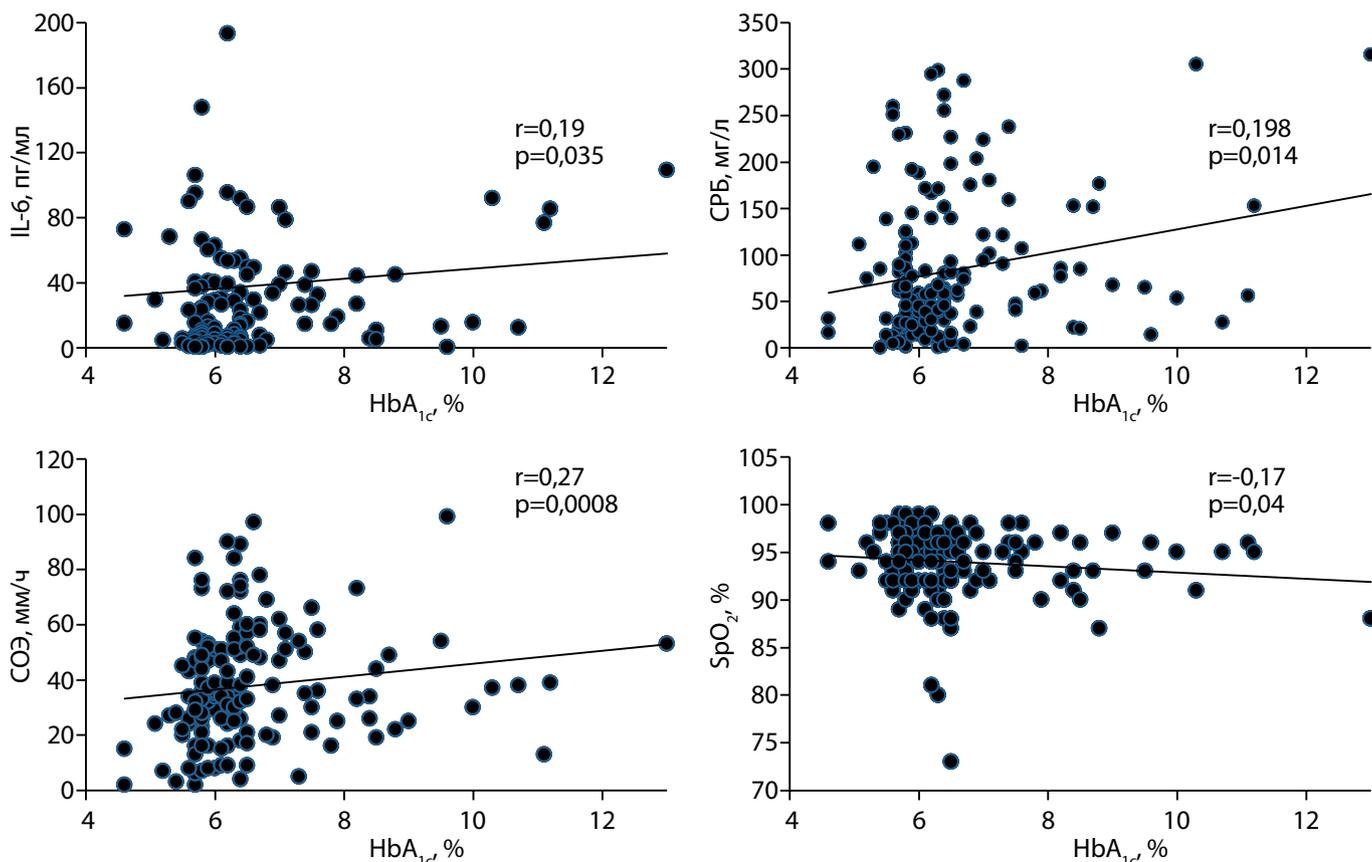


Рисунок 3. Корреляционный анализ связи маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, ИЛ6) и степени насыщения крови кислородом (SpO₂) и исходного уровня гликированного гемоглобина.
СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; SpO₂ — уровень сатурации крови кислородом.

с COVID-19 [15, 16]. Опубликован также клинический случай развития кетоацидоза на фоне COVID-19 у пациента без каких-либо установленных нарушений углеводного обмена в анамнезе [17]. Разграничить случаи ранее не диагностированного СД от впервые выявленного или от СИГ позволяет уровень HbA_{1c} , отражающий состояние углеводного обмена за предшествующие 2,5–3 мес [18].

В нашем исследовании не было выявлено случаев выраженной СИГ. Иными словами, уровень ГПП существенно не превышал значения среднесуточной гликемии, рассчитанной на основании текущего уровня HbA_{1c} . Так, у пациентов без СД в анамнезе (группы А, В и С) максимальные значения СИГ не превышали 1,64 ммоль/л, а у больных с СД (группа D) были не более 2,1 ммоль/л. Клинически и прогностически значимым принято считать прирост гликемии в ответ на стресс на 4,4 ммоль/л и более, что повышает вероятность тяжелого течения и летального исхода у больных СД, находящихся в критическом состоянии [6, 7, 12]. Отсутствие СИГ у наших больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 было для нас не вполне понятно, поскольку впервые выявленное повышение гликемии в стационаре у лиц без СД в анамнезе отмечается достаточно часто: у 32–38% больных в обычном стационаре, у 41% пациентов в критическом состоянии с острыми коронарными синдромами, у 44% пациентов с сердечной недостаточностью и у 80% пациентов, перенесших кардиохирургические операции [19, 20]. Описано, что новая коронавирусная инфекция также сопровождается высокой частотой развития СИГ. Опубликованы данные о развитии СИГ примерно у 50% госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов, при этом СД был лишь у 7% из них [21].

Также неожиданной находкой нашего исследования явилось обнаружение относительно высоких значений HbA_{1c} у лиц без СД в анамнезе и без сопутствующей гипергликемии: у 23,2% больных был выявлен $HbA_{1c} > 6,0\%$ и $< 6,5\%$, у 12,2% пациентов — $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (рис. 1). Мы проанализировали наиболее очевидные факторы, которые могли бы привести к ложному завышению уровня HbA_{1c} [22]: нарушение обмена триглицеридов, билирубина, железа, анемия, избыточное применение определенных групп лекарственных препаратов и др. Большинство указанных факторов у исследуемых пациентов было исключено. Уровни железа и витамина B_{12} не определялись, однако, учитывая отсутствие у пациентов анемии, можно косвенно исключить недостаток этих веществ как причину повышения HbA_{1c} . Часть пациентов принимали парацетамол, в среднем 1000 мг/сут. Это явно недостаточная доза для потенциального воздействия на процесс гликирования. Поскольку по данным литературы повышение уровня HbA_{1c} описано при длительном (более 4 мес) приеме аспирина в гораздо больших дозах [22, 23]. Учитывая наличие двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии у исследуемых пациентов, метаболический ацидоз мог стать причиной ложного повышения HbA_{1c} . На фоне нарушений альвеолярной вентиляции легких и нарастающего воспаления наблюдаются серьезные изменения газового и ионного состава крови — повышается уровень углекислого газа, снижается количество кислорода, снижается уровень калия в цитоплазме кардиомиоцитов, что в итоге приводит

к респираторному и метаболическому ацидозу [24]. Однако выраженного метаболического ацидоза у больных мы не наблюдали.

Многие исследователи также нередко регистрировали «диабетический» уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ впервые у пациентов без СД, госпитализированных в связи с тяжелым течением COVID-19 [25–27]. Однако все эти авторы без исключения интерпретировали данный уровень HbA_{1c} как ранее не распознанный СД2. Мы же считаем это ошибочным мнением, поскольку такой уровень HbA_{1c} при истинном СД без сахароснижающей терапии обязательно должен сочетаться с высокими значениями ГПН и ГПП. В нашем исследовании всем критериям впервые выявленного СД2 (по HbA_{1c} , ГПН и ГПП) соответствовали лишь 5,2% больных, в то время как у 19 больных (12,2%) «диабетический» уровень HbA_{1c} не сопровождался повышением ГПН и ГПП.

Исключив наиболее очевидные причины «ложного» (без предшествующего СД) завышения уровня HbA_{1c} у наших пациентов с COVID-19, мы предположили, что, возможно, вирус SARS-CoV-2 может непосредственно повреждать молекулу гемоглобина, принимая внутрь эритроцитов. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки опосредованно S-белком (spike-белок, шип), который сначала связывается со своим рецептором — АПФ2 — на поверхности клетки-мишени, а затем сливается с ее цитоплазматической мембраной. В процессе созревания и сборки вируса S-белок встраивается в шероховатый эндоплазматический ретикулум во время трансляции и гликозилируется. Гликозилирование необходимо для правильного сворачивания и транспорта S-белка [28, 29]. Есть данные, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать в эритроциты через особый тип рецепторов — $Vand3$, и взаимодействовать с гемом и порфирином [28, 30]. Если это так, то возможно, что метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, используемый для анализа степени соединения глюкозы с молекулой гемоглобина, определяет не только процесс гликозилирования гемоглобина, но и гликозилированные спайки вируса, что и приводит к завышению уровня HbA_{1c} в остром периоде заболевания. Подтверждение этой гипотезы требует дополнительных исследований и наблюдения за уровнем HbA_{1c} после выздоровления и элиминации вируса из организма.

Особенный интерес представляют полученные в ходе нашего исследования данные о наиболее тяжелом течении заболевания у группы пациентов с $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ без предшествующего СД в анамнезе, что подтверждается результатами и других авторов [25, 31]. Ассоциация HbA_{1c} с маркерами воспаления, со степенью насыщения крови кислородом, а также более тяжелое течение заболевания у больных данной группы (более длительный период госпитализации, худшие исходы госпитализации, более тяжелое поражение легочной ткани) позволяют рассматривать HbA_{1c} как маркер тяжести заболевания. При этом показатели HbA_{1c} также коррелируют с маркерами воспаления, гиперкоагуляции и уровнем сатурации кислородом крови у пациентов и с исходами заболевания. Большая тяжесть вирусной инфекции у лиц без СД в анамнезе, но с высоким уровнем HbA_{1c} еще раз подтверждает нашу гипотезу о первичном поражении эритроцитов вирусом SARS-CoV-2.

Ограничения исследования

У групп пациентов без СД и с $HbA_{1c} > 6,0\%$ нельзя исключать наличие ранее не выявленных нарушений углеводного обмена. Определение глюкозы крови проводилось всем больным только при поступлении и однократно натощак. Возможно, что более частый контроль гликемии и/или непрерывное мониторирующее гликемии позволили бы выявить стрессовую гипергликемию у госпитализированных больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе показателей углеводного обмена у 155 пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией, установлено, что СД встречался у 21,9% пациентов, из них у 16,7% имелся СД в анамнезе, у 5,2% диагноз СД2 был подтвержден впервые. У 42,6% пациентов показатели углеводного обмена были в норме. У оставшихся 35,5% госпитализированных больных, не имевших СД в анамнезе, интерпретация состояния углеводного обмена была затруднена в связи с расхождением данных гликемии и HbA_{1c} . Отмечалась значимая положительная корреляция уровня HbA_{1c} с маркерами воспаления (СОЭ, СРБ, ИЛ-6) и отрицательная — с SpO_2 . У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 HbA_{1c} может рассматриваться как прогностический фактор в отношении

тяжести заболевания, его длительности и исходов, но неоднозначно может быть диагностическим критерием СД. Повышение HbA_{1c} при нормальных показателях гликемии требует отдельного анализа и указывает на необходимость дальнейшего наблюдения данных больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-899).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция и дизайн работы, финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи; Кононенко И.В. — сбор и анализ клинического материала, написание статьи; Калмыкова З.А. — сбор и анализ клинического материала, написание статьи; Железнякова А.В. — статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи; Мокрышева Н.Г. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, сотрудникам лабораторий), работавшим в «красной» и «зеленой» зонах COVID-госпиталя в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. [Internet]. *Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports*. [cited 2020 May 30]. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):303-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
- 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):813-821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
- Thaweerat W. Current evidence on pancreatic involvement in SARS-CoV-2 infection. *Pancreatol*. 2020;20(5):1013-1014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.015>
- Liao W-I, Wang J-C, Chang W-C, et al. Usefulness of Glycemic Gap to Predict ICU Mortality in Critically Ill Patients With Diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(36):e1525. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001525>
- Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, et al. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3001-3009. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b083f7>
- Cormio M, Barile L, Citerio G, et al. Feasibility and advantages of normothermia in patients with acute cerebral damage: preliminary results of a prospective randomised study. *Crit Care*. 2001;5(Suppl 1):P184. doi: <https://doi.org/10.1186/cc1251>
- National Health Service (NHS) England. [Internet] *Resources to support the safe adoption of the revised National Early Warning Score (NEWS2)*. [cited 2020 May 5]. Доступно по ссылке: www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/12/Patient_Safety_Alert_-_adoption_of_NEWS2.pdf
- American diabetes association: diabetes statistics. [Internet] [cited 2020 May 5]. Доступно по ссылке: <https://www.diabetes.org/resources/statistics/statistics-about-diabetes>
- Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA1c Levels for Diabetes Case Finding in Hospitalized Patients With Hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1064-1068. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1064>
- Rau C-S, Wu S-C, Chen Y-C, et al. Stress-Induced Hyperglycemia in Diabetes: A Cross-Sectional Analysis to Explore the Definition Based on the Trauma Registry Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(12):1527. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph14121527>
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // *Клин Фармакол Тер*. — 2020. — Т. 29. — №2. — С. 21-29. [Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN, et al. Clinical characteristics of 1007 patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia who needed respiratory support. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(2):21-29 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №10. — С. 4-8. [Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Arguments and facts. *Ter Arkh*. 2016;88(10):4-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8>
- Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
- Ceriello A. Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167(1):108383. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108383>
- Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164(1):108166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108166>
- Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2098>

20. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, et al. Elevated Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure. *Circulation*. 2009;119(14):1899-1907. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821843>
21. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167(14):108382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108382>
22. Mohan V, Unnikrishnan R, Anjana R. Drugs affecting HbA1c levels. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(4):528. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.98004>
23. Giugliano D. Increased glycosylated haemoglobin A1 in opiate addicts: Evidence for a hyperglycaemic effect of morphine. *Diabetologia*. 1982;22(5):528. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00253587>
24. Marcovecchio ML. Complications of Acute and Chronic Hyperglycemia. *US Endocrinol*. 2017;13(01):17. doi: <https://doi.org/10.17925/USE.2017.13.01.17>
25. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164(01):108214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108214>
26. Smith SM, Boppana A, Traupman JA, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):409-415. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>
27. 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):813-821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
28. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v4>
29. Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — №5. — С. 9-19. [Arutyunov GP, Koziołova NA, Tarlovskaya EI, et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. *Kardiologiya*. 2020;60(5):9-19 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1132>
30. Cosic I, Cosic D, Loncarevic I. RRM Prediction of Erythrocyte Band3 Protein as Alternative Receptor for SARS-CoV-2 Virus. *Appl Sci*. 2020;10(11):4053. doi: <https://doi.org/10.3390/app10114053>
31. Sathish T, Mello GT, Cao Y. Is newly diagnosed diabetes a stronger risk factor than pre-existing diabetes for COVID-19 severity? *J Diabetes*. 2021;13(2):177-178. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13125>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Калмыкова Зия Асхатовна**, аспирант [**Zilya. A. Kalmykova**, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2612-5253>; eLibrary SPIN: 1264-0320; e-mail: zilya.kalmykova@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Конonenко Ирина Владимировна, к.м.н., в.н.с. [Irina V. Kononenko, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; eLibrary SPIN 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

Железнякова Анна Викторовна, к.м.н. [Anna V. Zheleznyakova, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9524-0124>; eLibrary SPIN: 8102-1779; e-mail: azhelez@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Конonenко И.В., Калмыкова З.А., Железнякова А.В., Мокрышева Н.Г. Повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных с COVID-19 является маркером тяжести течения инфекции, но не индикатором предшествующего сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 504-513. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12702>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Kononenko IV, Kalmykova ZA, Zheleznyakova AV, Mokrysheva NG. High level of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) in patients with COVID-19 is a marker of the severity of the infection but not an indicator of previous diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):504-513. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12702>