

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ



© Т.Н. Маркова^{1,2}, М.А. Лысенко^{2,3}, А.А. Иванова¹, Е.С. Павлова¹, А.А. Пономарева^{1*}, В.В. Чибисова², Т.К. Исаев², Д.О. Синявкин², А.М. Мкртумян¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

²Городская клиническая больница № 52, Москва

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Существуют данные о многофакторном влиянии SARS-CoV2 на углеводный обмен с развитием гипергликемии и утяжелением COVID-19 даже у лиц без сахарного диабета (СД).

ЦЕЛЬ. Оценить распространенность нарушений углеводного обмена (НУО) у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией без СД в анамнезе.

МЕТОДЫ. Обследованы госпитализированные в стационар пациенты с ПЦР-подтвержденным диагнозом COVID-19 18–75 лет (n=72) без СД в анамнезе. Наблюдение проводилось от момента госпитализации до выписки. Осуществляли сбор данных анамнеза, лабораторно-инструментальные исследования, оценивали уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозу плазмы натощак (ГПН), постпрандиальную гликемию у всех пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Распространенность НУО (HbA_{1c} ≥6%) у 72 пациентов с COVID-19 без СД в анамнезе составила 41,7%, при этом HbA_{1c} ≥6,5% имели 8,3%. Медиана HbA_{1c} в группе среднетяжелого течения составила 5,7% [5,3–6,0], а в группе тяжелого течения — 6,0% [5,8–6,2] (p=0,008). Участники были распределены на группы по уровням HbA_{1c}: ≥6% и <6%. Выявлена высокая распространенность факторов риска развития СД: возраст старше 45 лет — 83,3%, сердечно-сосудистые заболевания — 46,3%, ожирение — 50%. По факторам риска развития СД исследуемые группы статистически не различались. В группе с HbA_{1c} ≥6% по сравнению с пациентами, имеющими HbA_{1c} <6%, ГПН ≥6,1 ммоль/л и постпрандиальная гликемия ≥7,8 ммоль/л на 2-е сутки госпитализации наблюдались в большем числе случаев: 39,1% vs 12,9%, p=0,051 и 47,8% vs 3,2%, p=0,0001 соответственно. Распространенность НУО по уровню HbA_{1c} была выше, чем по данным ГПН (41,7% vs 29,2%, p=0,006). На 7-е сутки число пациентов с ГПН ≥6,1 ммоль/л в 1-й группе уменьшилось с 39,1 до 4,4% (p=0,01), а во 2-й — с 12,9 до 9,7% (p=1,0). Выявлены прямая корреляционная связь между уровнями HbA_{1c} и С-реактивного белка (r=0,271; p=0,048) и обратная корреляционная связь с содержанием лимфоцитов в крови (r=-0,25; p=0,068).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией без СД в анамнезе выявлена высокая распространенность НУО — 41,7%. На фоне сопоставимости исследуемых групп по факторам риска развития СД повышение HbA_{1c}, ГПН и постпрандиальной гликемии является проявлением транзиторной гипергликемии. Учитывая высокую распространенность НУО, можно предположить, что SARS-CoV2 обладает диабетогенными свойствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV2; сахарный диабет; нарушения углеводного обмена; HbA_{1c}; гипергликемия.

PREVALENCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION

© Tatyana N. Markova^{1,2}, Mar' yana A. Lysenko^{2,3}, Anastasia A. Ivanova¹, Elizaveta S. Pavlova¹, Anastasia A. Ponomareva^{1*}, Valentina V. Chibisova², Teymur K. Isaev², Dmitriy O. Sinyavkin², Ashot M. Mkrtyumyan¹

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: There is evidence of a multifactorial effect of SARS-CoV2 on carbohydrate metabolism with the development of hyperglycemia and the weighting of COVID19 even in people without DM.

AIMS: Assess the prevalence of disorders carbohydrate metabolism (DCM) in hospitalized patients with a new coronavirus infection without a history of DM.

MATERIALS AND METHODS: Patients with PCR-confirmed diagnosis of COVID19 aged 18-75 years (n=72) without a history of diabetes were examined. Observation was carried out from the moment of hospitalization to discharge. Patients were collected anamnesis data, laboratory and instrumental studies, HbA_{1c}, fasting plasma glucose (FPG), postprandial glycemia.



RESULTS: The prevalence of DCM ($HbA_{1c} \geq 6\%$) in 72 patients with COVID-19 without a history of diabetes admitted to the hospital was 41,7%, while $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ had 8,3%. The median HbA_{1c} in the moderate-flow group was 5,7% [5,3–6,0], and in the severe-flow group it was 6,0% [5,8–6,2] ($p=0,008$). Participants were divided into groups according to the level of $HbA_{1c} \geq 6\%$ and $< 6\%$. The examined patients showed a high prevalence of risk factors for developing DM: age over 45 years — 83,3%, cardiovascular diseases — 46,3%, obesity — 50%. The study groups didn't differ statistically in terms of risk factors for DM. In the group with $HbA_{1c} \geq 6\%$, FPG $\geq 6,1$ mmol / l on the second day and postprandial glycemia $\geq 7,8$ mmol/l were observed in more cases than in the group with $HbA_{1c} < 6\%$ (39,1% vs 12,9%, $p=0,051$ and 47,8% vs 3,2%, $p=0,0001$, respectively). The prevalence of DCM in HbA_{1c} was higher than in FPG (41,7% vs 29,2%, $p=0,006$). On the seventh day, the number of patients with FPG $\geq 6,1$ mmol / l in the first group decreased from 39,1% to 4,4% ($p=0,01$), and in the second group—from 12,9% to 9,7% ($p=1,0$). There was a direct correlation between the level of HbA_{1c} and C-reactive protein ($r=0,271$; $p=0,048$), and an inverse correlation with the content of lymphocytes in the blood ($r=-0,25$; $p=0,068$).

CONCLUSIONS: In patients with a new coronavirus infection without a history of DM, a high prevalence of DCM was detected — 41,7%. Against the background of comparability of the studied groups by risk factors for DM, an increase in HbA_{1c} , FPG and postprandial glycemia is a manifestation of transient hyperglycemia. Given the high prevalence of DCM, it can be assumed that SARS-CoV2 has diabetogenic properties.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV2; Diabetes Mellitus; disorders of carbohydrate metabolism; HbA_{1c} ; hyperglycemia.

Всемирная организация здравоохранения признала новую коронавирусную инфекцию пандемией [1]. По состоянию на начало октября 2020 г. число зараженных во всем мире составило более 37 млн человек [2]. В Российской Федерации распространенность инфицированных вирусом SARS-CoV2 — около 1,3 млн человек [2].

По данным ВОЗ, в структуре заболеваемости новой коронавирусной инфекцией преобладают лица пожилого возраста и пациенты, имеющие сопутствующие заболевания, среди которых наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет (СД), ожирение, хронические заболевания легких, онкологическая патология [3–5]. Причем СД занимает одно из ведущих мест среди сопутствующих заболеваний. Так, в одном из исследований из 41 госпитализированного пациента в Ухане (Китай) 20% имели СД [4]. В другом ретроспективном когортном исследовании из 191 пациента СД присутствовал у 19% [5]. Среди 122 653 лабораторно подтвержденных диагнозов коронавирусной инфекции в США у 10,9% отмечался СД [6].

Кроме того, пациенты с установленным диагнозом COVID-19 с сопутствующим СД в анамнезе имеют более высокий риск тяжелого течения инфекции [3]. Такие пациенты чаще госпитализируются в отделение интенсивной терапии, более подвержены искусственной вентиляции легких, для них характерна более высокая смертность [7].

Известно, что для вируса SARS-CoV2 основными органами-мишенями являются эпителиальные клетки слизистой оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [8]. Однако вирус SARS-CoV2 для проникновения в клетку использует рецептор ACE2, который экспрессируется не только в легких, но и во многих других органах и тканях, в том числе и в поджелудочной железе, как в экзокринной ее части, так и в островках Лангерганса [9]. По данным исследований Yan Y. и соавт., связывание вируса с ACE2-рецептором на бета-клетках поджелудочной железы может привести к нарушению ее функции и развитию гипергликемии [7]. С другой стороны, предполагается, что неконтролируемая гипергликемия приводит к гликозилированию вирусного

белка-спайка и рецептора ACE2, тем самым увеличивая количество сайтов связывания SARS-CoV2 с клетками-мишенями, что объясняет более высокий процент пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО), в том числе с СД, инфицированных SARS-CoV2 и имеющих более тяжелое течение [10].

Также для пациентов с COVID-19 и СД по сравнению с пациентами без НУО были характерны более высокие показатели сывороточных биомаркеров, связанных с воспалением, таких как ИЛ-6, С-реактивный белок, сывороточный ферритин, D-димер, что свидетельствует о большей роли гипергликемии в потенцировании воспалительной реакции вплоть до развития «цитокинового шторма» [7]. В то же время провоспалительные цитокины способствуют снижению чувствительности к инсулину, тем самым приводя к повышению инсулинорезистентности периферических тканей и усугублению гипергликемии [11].

Кроме того, одной из причин НУО при COVID-19 является стрессовая гипергликемия, обусловленная выбросом контринсулярных гормонов, которая наблюдается как при инфекционных заболеваниях, так и на фоне острых патологических состояний [12–14]. По данным MacIntyre E. и соавт., распространенность стрессовой гипергликемии среди 2124 госпитализированных пациентов с пневмонией в Канаде в 2012 г. составляла 67%, а через 5 лет у 14% из них был диагностирован СД [12]. В исследовании Ilias I. и соавт. среди 36 пациентов с SARS-CoV2 без СД в анамнезе, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в Афинах (Греция), у 55,5% была выявлена гипергликемия [13].

Таким образом, представляет научный и клинический интерес изучение распространенности НУО у пациентов с COVID-19 без СД в анамнезе.

ЦЕЛЬ

Оценить распространенность НУО у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого течения, не имеющих в анамнезе СД.

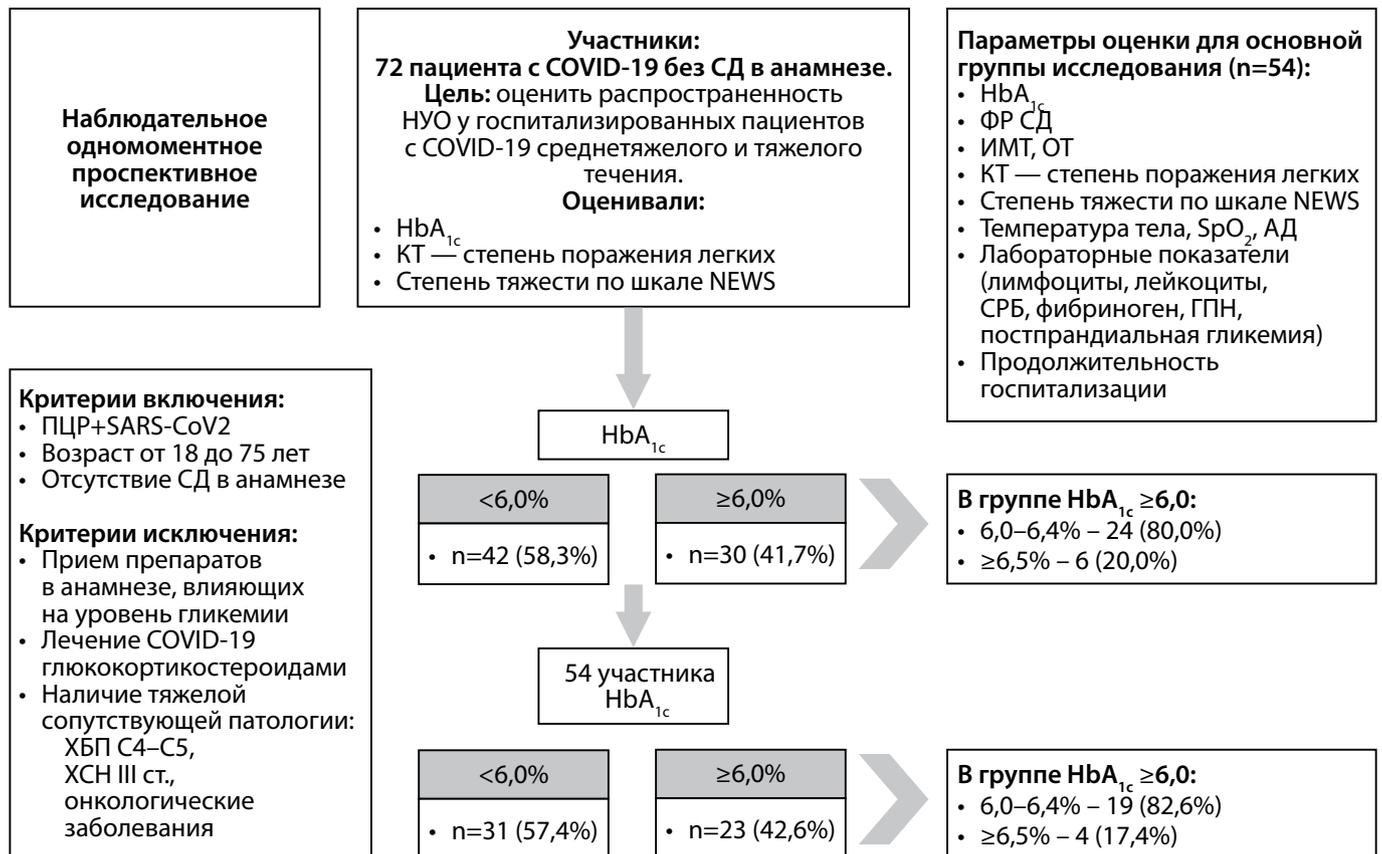


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. СД — сахарный диабет; НУО — нарушения углеводного обмена; КТ — компьютерная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФР СД — факторы риска сахарного диабета; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АД — артериальное давление; СРБ — С-реактивный белок; ГПН — глюкоза плазмы натощак.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

С апреля по июль 2020 г. на базе ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №52 ДЗМ» проводилось наблюдательное одномоментное проспективное исследование госпитализированных в стационар пациентов с ПЦР-подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции среднетяжелого и тяжелого течения, в возрасте от 18 до 75 лет (n=72), не имеющих в анамнезе СД (рис. 1).

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование являлись: ПЦР-положительный результат исследования мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV2, возраст от 18 до 75 лет, отсутствие СД в анамнезе. Из исследования исключались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (ХСН III ст., ХБП С4–5, онкологическими заболеваниями), а также получавшие глюкокортикостероидную терапию и терапию диабетогенными препаратами.

Условия проведения

Исследование проводилось в ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 52 ДЗМ». Были включены пациенты из эндокринологического, терапевтического, урологического, хирургического отделений, перепрофилированных для оказания помощи больным новой коронавирусной инфекцией.

Продолжительность исследования

Срок проведения исследования — с апреля по июль 2020 г. Пациенты наблюдались от момента госпитализации в стационар до момента выписки. В каждой группе проводилась оценка изучаемых параметров при поступлении пациента и далее в трех контрольных точках: на 2-е, 3-и и 7-е сутки.

Описание медицинского вмешательства

Осуществляли сбор данных анамнеза пациентов о наличии основных факторов риска развития СД, согласно клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», утвержденным Научно-практическим советом МЗ РФ [15], а именно: возраст старше 45 лет, избыточная масса тела (рассчитываемая по индексу массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²), ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), семейный анамнез СД, артериальная гипертензия (при артериальном давлении (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. или приеме антигипертензивных препаратов), наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), гестационного СД, гиподинамии (оценивалась по опроснику определения физической активности), а также курения. При поступлении в стационар оценивалась тяжесть состояния пациента по шкале NEWS, включающей следующие критерии: частота дыхания за 1 мин, насыщение крови кислородом, температура тела, систолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в 1 мин, изменение уровня сознания, наличие

лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19. Сумма баллов от 1 до 4 расценивалась как низкий балл, от 5 до 6 — как средний балл и необходимость оценки витальных функций пациента, более 7 — высокий балл. Также проводилось измерение окружности талии (ОТ), температуры тела, сатурации кислорода, АД. Изучались показатели лабораторных исследований: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), фибриноген, гликемический профиль при поступлении, клинический анализ сыворотки крови (лимфоциты) и биохимический анализ сыворотки крови (глюкоза плазмы натощак (ГПН), С-реактивный белок) в трех контрольных точках. За НУО принимались изменения уровня $HbA_{1c} \geq 6,0\%$ ввиду более стабильного показателя, чем повышение ГПН. Осуществлялась оценка степени поражения легочной ткани новой коронавирусной инфекцией по данным компьютерной томографии (КТ) при поступлении и в трех контрольных точках. Тяжесть заболевания устанавливалась согласно критериям классификации COVID-19 по степени тяжести, изложенной во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекцией, версия 7, включающих клинико-лабораторные показатели и данные КТ. Все пациенты получали лечение по стандартному протоколу терапии новой коронавирусной инфекции, утвержденному во временных методических рекомендациях [16].

Основной исход исследования

В обследуемых группах оценивались показатели углеводного обмена: HbA_{1c} , ГПН на 2-е и 7-е сутки, постпрандиальная гликемия через 2 ч после завтрака на 2-е сутки госпитализации. Исход: выписка пациентов из стационара с данными о наличии либо отсутствии НУО, согласно критериям выписки, утвержденным во временных методических рекомендациях [16].

Дополнительные исходы исследования

Проводилась оценка исходов госпитализации по результатам динамического наблюдения: в соответствии с критериями шкалы NEWS, по уровню лимфоцитов, С-реактивного белка, фибриногена, продолжительности госпитализации.

Анализ в подгруппах

Всего в статистический анализ были включены 72 пациента для оценки распространенности НУО, из них 54 пациента составили основной статистический кластер динамического наблюдения.

Пациенты разделены на две группы в зависимости от уровня HbA_{1c} .

Первая группа: уровень $HbA_{1c} \geq 6\%$ (23 (42,6%)), из них мужчин — 69,6% (16 пациентов), женщин — 30,4% (7 пациентов). Медиана возраста составила 58 [55,5–65,0] лет, медиана HbA_{1c} — 6,1% [6,0–6,4]. При этом HbA_{1c} в диапазоне от 6,0% до 6,4% имели 19 пациентов (82,6%), более 6,5% — 4 пациента (17,4%).

Вторая (контрольная) группа: показатель $HbA_{1c} < 6\%$ (31 (57,4%)), из них мужчин — 58,1% (18 пациентов), женщин — 41,9% (13 пациентов). Медиана возраста составила 53 [46,0–57,0] года, медиана HbA_{1c} — 5,6% [5,3–5,8].

Методы регистрации исходов

Определение HbA_{1c} проводилось методом иммуно-турбидиметрии с помощью анализатора Beckman Coulter AU 480/680. ГПН определялась глюкозооксидазным методом, постпрандиальная гликемия — с помощью глюкометра OneTouch Verio Pro+.

Факторы риска развития СД оценивали по данным анамнеза и медицинской документации. Степень тяжести COVID-19 и степень поражения легочной ткани по результатам КТ диагностировались согласно временным методическим рекомендациям [16]. Состояние пациента при поступлении оценивалось по шкале NEWS. Содержание лимфоцитов, фибриногена, С-реактивного белка в крови определяли по стандартной методике.

Этическая экспертиза

Не проводилась. Исследование являлось наблюдательным с оценкой результатов рутинных методов исследования. Отсутствовало дополнительное медикаментозное вмешательство вне протокола ведения пациентов.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Полученные данные были занесены в электронную базу данных Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Для статистической обработки использовались программы Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы и 25 и 75 квартилей [Me (Q25; Q75)], качественные как процент (абс.). Оценка различий качественных показателей выполнена при использовании критерия Хи-квадрат для таблиц вида 2x2 или точного критерия Фишера при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5. Различия количественных показателей представлены с помощью вычисления U-критерия Манна-Уитни ввиду небольшой выборки. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Проводился множественный корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Обследованы пациенты с ПЦР-подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции, госпитализированные в стационар со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, в возрасте 18–75 лет ($n=72$). Медиана возраста составила 55 [46–60] лет. Доля мужчин — 59,7% (43 человека), доля женщин — 40,3% (29 человек). Медиана HbA_{1c} — 5,8% [5,5–6,1].

Из 72 пациентов уровень $HbA_{1c} < 6,0\%$ имели 58,3% (42 пациента), 6,0–6,4% — 33,3% (24 пациента), более 6,5 — 8,3% (6 пациентов), и, соответственно, распространенность НУО составила 41,7% (30 пациентов). Данные представлены на рис. 2. ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л на 2-е сутки госпитализации выявлена у 29,2% (21 пациента), а $< 6,1$ ммоль/л — у 70,8% (51 пациента). Распространенность НУО по уровню HbA_{1c} была выше, чем по данным ГПН (41,7% vs 29,2%; $p=0,006$).

По шкале NEWS участники исследования распределились следующим образом: низкий балл имели

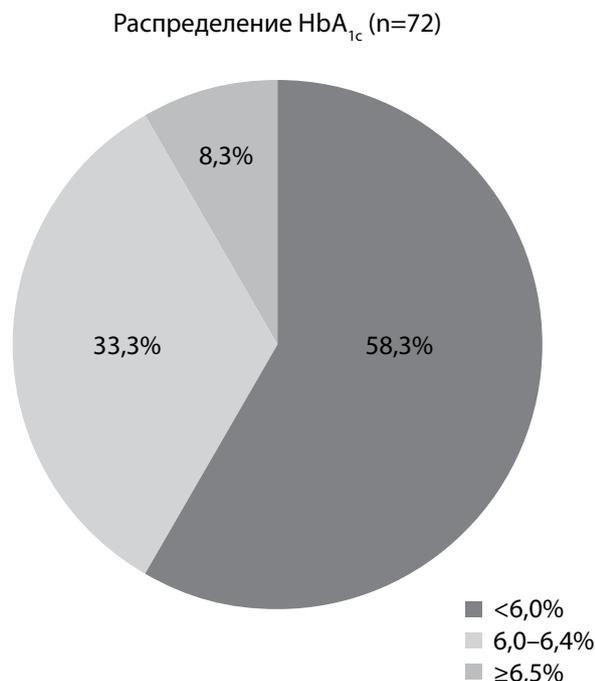


Рис. 2. Распределение уровней гликированного гемоглобина в группе больных с нарушениями углеводного обмена без сахарного диабета в анамнезе (n=72).

64 пациента (88,9%), средний балл — 6 пациентов (8,3%), высокий балл — 2 пациента (2,8%). По данным КТ у 11,1% (8 пациентов) определялась легкая степень поражения (КТ1), у 54,2% (39 пациентов) — умеренная степень (КТ2), у 33,3% (24 пациента) — среднетяжелая степень (КТ3) и у 1,4% (1 пациент) — тяжелая степень (КТ4). Среднетяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 45,8% (33 пациента) пациентов, тяжелое течение — у 54,2% (39 пациентов). Медиана HbA_{1c} в группе среднетяжелого течения составила 5,7% [5,3–6,0], а в группе тяжелого течения — 6,0% [5,8–6,2] (p=0,008). Медиана ГПН на 2-е сутки достоверно не различалась у пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19 (5,5 ммоль/л vs 5,6 ммоль/л; p=0,360).

Динамический анализ показателей проводили у 54 из 72 участников исследования. Медиана возраста в данной выборке составила 55,5 года [47,3–60]. Доля мужчин — 63,0% (34 человека), женщин — 37,0% (20 человек). Медиана HbA_{1c} — 5,8% [5,5–6,1]. При этом HbA_{1c} ≤5,9% имели 57,4% (31 пациент), 6,0–6,4% — 35,2% (19 пациентов), более 6,5% — 7,4% (4 пациента). Сохранялась такая же тенденция распространенности НУО — 42,6% (23 пациента), и, аналогично, ГПН ≥6,1 ммоль/л на 2-е сутки имели 24,1% (13 пациентов), а <6,1 ммоль/л — 75,9% (41 пациент).

Среднетяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 37,0% (20 пациентов), тяжелое течение — у 63,0% (34 пациента). Низкий балл по шкале NEWS при поступлении выявлен у 90,7% (49 пациентов), средний балл имели 5,6% (3 пациента), высокий балл — 3,7% (2 пациента). Степень поражения легочной ткани по данным КТ в данной выборке распределилась следующим образом: КТ1 наблюдалась у 7,4% (4 пациента), КТ2 — у 50% (27 пациентов), КТ3 — у 40,7% (22 пациента), КТ4 — у 1,9% (1 пациент).

Основные результаты исследования

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1 и 2.

Исследуемые группы с уровнем HbA_{1c} ≥6,0% и <6,0% статистически не различались по полу, факторам риска развития СД, степени поражения легочной ткани по данным КТ и тяжести состояния по шкале NEWS при поступлении. Однако в группе с HbA_{1c} ≥6,0% медиана возраста была выше, чем в группе с HbA_{1c} <6,0% (58 лет vs 53 года; p=0,005).

Распространенность НУО среди 72 участников составила 41,7%. Аналогичные данные получены и для 54 пациентов — 42,6%. В обеих группах преобладали мужчины.

При проведении оценки распространенности факторов риска развития СД в основной статистической группе анализа (n=54) были получены следующие результаты: артериальная гипертензия встречалась у 53,7% пациентов, ССЗ в анамнезе — у 46,3% (25 пациентов), избыточная масса тела — у 38,9% (21 пациент), ожирение — у 50% (27 пациентов). Возраст старше 45 лет имели 83,3% (45 человек), отягощенную наследственность по сахарному диабету — 1,9% (1 пациент), курение — 7,4% (4 человека), а гиподинамию — 83,3% (45 человек). Таким образом, обследуемая выборка пациентов имела исходно высокую распространенность факторов риска развития СД (возраст старше 45 лет, избыток массы тела и ожирение, артериальная гипертензия), однако группа с НУО и группа контроля статистически не различались по распространенности факторов риска. В то же время пациенты с HbA_{1c} ≥6% были старше, чем в сравниваемой группе (p=0,005) (табл. 2).

В группе с HbA_{1c} ≥6% по сравнению с пациентами, имеющими HbA_{1c} <6%, ГПН ≥6,1 ммоль/л на 2-е сутки госпитализации наблюдалась в большем числе случаев: 39,1% vs 12,9%; p=0,051. Аналогичные данные получены по показателю постпрандиальной гликемии ≥7,8 ммоль/л на 2-е сутки госпитализации (47,8% vs 3,2%; p=0,0001). Кроме того, в исследуемых группах выявлена статистически достоверная разница медианы уровня ГПН (5,7 ммоль/л vs 5,1 ммоль/л; p=0,003) и постпрандиальной гликемии на 2-е сутки госпитализации (7,5 ммоль/л vs 5,7 ммоль/л; p=0,017), с более высокими показателями в группе с HbA_{1c} ≥6,0%.

На 7-е сутки число пациентов, имевших ГПН ≥6,1 ммоль/л, в группе с HbA_{1c} ≥6,0% уменьшилось с 39,1 до 4,4% (p=0,01), а в группе с HbA_{1c} <6,0% — с 12,9 до 9,7% (p=1,0), при этом не было отмечено ни одного случая повышения уровня ГПН ≥7,0 ммоль/л в обеих группах.

Дополнительные результаты исследования

Группы сравнения по уровню лимфоцитов, С-реактивного белка, фибриногена, а также продолжительности госпитализации статистически значимых различий не имели. Доли пациентов, имеющих улучшение или утяжеление степени поражения легких по данным КТ в динамике, в исследуемых группах были сопоставимы. По данным статистического анализа имелась прямая корреляционная связь с уровнями HbA_{1c} и С-реактивного белка (r=0,271; p=0,048) и обратная корреляционная связь — с содержанием лимфоцитов в крови (r=-0,25; p=0,068) на 3-и сутки госпитализации.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе исследования не выявлены.

Таблица 1. Характеристика качественных показателей для групп пациентов с уровнями гликированного гемоглобина $\geq 6\%$ и $< 6\%$

Показатель, n/%	Группа 1 (HbA _{1c} $\geq 6\%$), n=23	Группа 2 (HbA _{1c} $< 6\%$), n=31	p
Мужчины	16/69,6	18/58,1	0,387
Женщины	7/30,4	13/41,9	0,387
Артериальная гипертензия	12/52,2	17/54,8	0,846
Возраст старше 45 лет	21/91,3	24/77,4	0,273
Семейный анамнез СД	1/4,4	0/0	0,426
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	22/95,7	26/83,9	0,224
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	12/52,2	15/48,4	0,783
Наличие ССЗ	10/43,5	15/48,4	0,721
Курение	3/13	1/3,2	0,301
Гиподинамия	22/95,7	23/74,2	0,062
Другая эндокринная патология	1/4,4	3/9,7	0,628
Среднетяжелое течение	6/26,1	14/45,2	0,152
Тяжелое течение	17/73,9	17/54,8	0,152
КТ1	0/0	4/12,9	0,128
КТ2	12/52,2	15/48,4	0,783
КТ3	10/43,5	12/38,7	0,724
КТ4	1/4,4	0/0	0,426
NEWS 1–4 балла	22/95,7	27/87,1	0,380
NEWS 5–6 баллов	1/4,4	2/6,5	1,0
NEWS ≥ 7	0/0	2/6,5	0,502
Глюкоза плазмы натощак на 2-е сутки, $\geq 6,1$ ммоль/л	9/39,1	4/12,9	0,051
$< 6,1$ ммоль/л	14/60,9	27/87,1	0,051
$\geq 7,0$ ммоль/л	5/21,7	0/0	0,011
$< 7,0$ ммоль/л	18/78,3	31/100	0,011
Глюкоза плазмы натощак на 7-е сутки, $\geq 6,1$ ммоль/л	1/4,4	3/9,7	0,628
$< 6,1$ ммоль/л	22/95,7	28/90,3	0,628
$\geq 7,0$ ммоль/л	0/0	0/0	1,0
$< 7,0$ ммоль/л	23/100	31/100	1,0
Постпрандиальная гликемия, $\geq 7,8$ ммоль/л	11/47,8	1/3,2	0,0001
$< 7,8$ ммоль/л	12/52,2	30/96,8	0,0001
Исходы КТ, улучшение	5/21,7	5/16,1	0,600
без изменений	10/43,5	15/48,4	0,721
ухудшение	8/34,8	11/35,5	0,957

Примечание. КТ1 — легкая степень тяжести пневмонии по данным КТ; КТ2 — умеренная степень тяжести пневмонии по данным КТ; КТ3 — среднетяжелая степень тяжести пневмонии по данным КТ; КТ4 — тяжелая степень тяжести пневмонии по данным КТ; NEWS — шкала оценки тяжести состояния пациента.

Таблица 2. Характеристика количественных показателей для групп пациентов с уровнями гликированного гемоглобина $\geq 6\%$ и $< 6\%$

Показатель	Группа 1 (HbA _{1c} $\geq 6\%$) n=23	Группа 2 (HbA _{1c} $< 6\%$) n=31	p
HbA _{1c} , %	6,1 (6,0; 6,35)	5,6 (5,3; 5,8)	0
Возраст, годы	58 (55,5; 65)	53 (46,0; 57,0)	0,005
ИМТ, кг/м ²	30 (28,7; 34,6)	29,4 (26,9; 34,2)	0,372
ОТ, см	103 (100,5; 115)	101 (95,0; 114,0)	0,286
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,0 (0,75; 1,4)	1,2 (0,9; 1,5)	0,286
СРБ, мг/л	80,4 (48,4; 121,4)	55,1 (19,9; 118,7)	0,363
Фибриноген, г/л	7,5 (6,1; 8,2)	6,4 (5,2; 7,7)	0,113
Продолжительность госпитализации, койко-дней	10,0 (8,5; 13,5)	9,0 (8,0; 13,0)	0,372
Глюкоза плазмы натощак на 2-е сутки, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,7)	5,1 (4,7; 5,9)	0,003
Глюкоза плазмы натощак на 7-е сутки, ммоль/л	5,1 (4,8; 5,6)	5,1 (4,7; 5,4)	0,937
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,5 (5,4; 8,1)	5,7 (5,2; 6,9)	0,017

Примечание. ОТ — окружность талии; СРБ — С-реактивный белок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследуемой популяционной выборке распространенность НУО у пациентов с ПЦР-подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции составляла 41,7%. В группах с HbA_{1c} $\geq 6\%$ и $< 6\%$ выявлена высокая распространенность факторов риска развития СД. После разрешения инфекционного процесса на 7-е сутки госпитализации у пациентов отмечалась нормализация показателей ГПН. На фоне сопоставимости исследуемых групп по факторам риска развития СД результаты исследования демонстрируют, что SARS-CoV2 вызывает развитие транзиторной гипергликемии в высоком проценте случаев. Гипергликемия является фактором, утяжеляющим течение COVID-19 даже у больных без СД.

Обсуждение основного результата исследования

НУО занимают одно из ведущих мест среди патологических состояний при новой коронавирусной инфекции. Так, из 5700 госпитализированных пациентов в больницы Нью-Йорка 33,8% имели СД [17]. А из 7337 проанализированных пациентов с COVID-19 в провинции Хубэй (Китай) распространенность СД составляла 13,0% [18]. По данным другого многоцентрового когортного ретроспективного исследования, из 312 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухане СД имели 27%, а нарушенную гликемию натощак — 20% [19]. По результатам нашего исследования НУО выявлены у 41,7% больных без СД в анамнезе, но выявленная гипергликемия носила транзиторный характер.

Известно, что на фоне тяжелого состояния, обусловленного соматическим или инфекционным заболеванием, у госпитализированных пациентов без предшествовавшего СД наблюдается НУО, определяемое как стрессовая или транзиторная гипергликемия. Так, у 536 пациентов без СД в анамнезе, госпитализированных в ОРИТ больниц Бхопала (Индия) с инсультом, синдромом полиорганной недостаточности, хронической болезнью почек и др., частота стрессовой гипергликемии составляла 20,3% [20]. Согласно консенсусному определению American Diabetes Association (ADA), стрессовая гипергликемия — это повышение уровня ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л или случайный уровень

глюкозы крови $\geq 11,1$ ммоль/л, возникающие во время госпитализации и приходящие к норме после выписки из больницы [14, 21]. Одной из причин развития транзиторной гипергликемии считается активация синтеза глюкокортикоидов и других контринсулярных гормонов в ответ на стресс [14, 22]. Также сообщается, что стрессовая гипергликемия у недиабетических пациентов при внебольничной пневмонии ассоциирована с более выраженной воспалительной реакцией с повышением уровня СРБ и лейкоцитов и, соответственно, неблагоприятным клиническим исходом, большей частотой госпитализаций в ОРИТ и смертностью в сравнении с пациентами с уже установленным диагнозом СД [23]. В исследовании German community acquired pneumonia competence network (CAPNETZ), включавшем 6891 пациента с внебольничной пневмонией, смертность через 90 дней с момента установки диагноза у участников без СД, но с высоким уровнем глюкозы составляла 10%, в то время как у пациентов с нормальным уровнем глюкозы — 3% [24]. По другим данным, смертность среди пациентов с COVID-19 и неконтролируемой гипергликемией зафиксирована у 41,7% по сравнению с 14,8% среди пациентов с компенсированным СД [25]. В проспективном когортном исследовании в Петах-Тиква, Израиль среди госпитализированных с инфекционными заболеваниями без СД в анамнезе риск смертности возрастал на 45% при уровне гликемии 70–140 мг/дл, на 66% — при гликемии 140–180 мг/дл и на 81% — при гликемии выше 180 мг/дл [26].

Повышение HbA_{1c} даже в рамках транзиторной гипергликемии способствует усугублению системного воспаления при коронавирусной инфекции. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что повышение уровня HbA_{1c} ассоциировано с более высокими показателями С-реактивного белка и развитием лимфопении во второй контрольной точке. Кроме того, медиана HbA_{1c} у пациентов со среднетяжелым течением была достоверно ниже, чем у больных с тяжелым течением заболевания. В исследовании, проведенном Wang Z. и соавт., также подтверждается связь между повышением HbA_{1c} и СРБ. Помимо этого, авторы показывают линейную отрицательную взаимосвязь между HbA_{1c} и SpO₂ и положительную — с фибриногеном [27]. Учитывая данную

связь, можно предположить, что именно гипергликемия, а не исходное повреждение органов-мишеней при СД приводит к усугублению системного воспаления.

Причины развития НУО при COVID-19 многогранны и объясняются не только стрессовой гипергликемией при остром инфекционном заболевании, но и непосредственно поражением SARS-CoV2 островковых клеток поджелудочной железы с их дегенеративными изменениями. Повреждение эндокринной части поджелудочной железы вирусом SARS-CoV2 связано с экспрессией на островковых клетках рецепторов ACE2, которые использует вирус для проникновения в клетку [9].

По сравнению с пандемией COVID-19, при пандемии гриппа А(Н1N1) в 2009 г. распространенность НУО, в том числе СД, у госпитализированных пациентов была ниже. Allard R. и соавт. сообщают, что из 239 госпитализированных пациентов с гриппом А(Н1N1) 14% имели СД [28]. В то же время существуют данные о развитии НУО в исходно перенесенной вирусной инфекции. Так, например, частота впервые выявленного СД 2 типа в группе больных цитомегаловирусной инфекцией была выше по сравнению с группой здоровых пациентов [29].

Известно, что HbA_{1c} является объективным критерием для определения НУО у больных COVID-19. Kazmi N.H. и соавт. доказали, что существует линейная положительная корреляция между уровнями HbA_{1c} и случайным уровнем глюкозы крови [30]. В оцениваемой нами группе с повышенным уровнем HbA_{1c} высокие уровни ГПН и постпрандиальной гликемии выявлены в большем проценте случаев, чем в сравниваемой группе. Этот факт позволяет говорить о том, что определение HbA_{1c} объективно отражает уровень гликемии у пациентов с COVID-19 без СД в анамнезе.

Ограничения исследования

Исследование носило наблюдательный характер. Ограничениями данного исследования являются малая выборка пациентов и небольшая длительность наблюдения за исследуемыми группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией без СД в анамнезе выявлена высокая распространенность НУО (41,7%), диагностированных по уровню HbA_{1c} и показателям ГПН. Зафиксирована высокая распространенность факторов риска развития СД как в группе с НУО, так и без таковых. У больных, имеющих на этапе госпитализации повышение уровня ГПН и постпрандиальной гликемии, к концу лечения показатели гликемии снижались до нормальных значений. Следовательно, повышение уровня HbA_{1c}, ГПН и постпрандиальной гликемии является проявлением транзиторной гипергликемии. Однако высокая распространенность данных нарушений позволяет предположить, что вирус SARS-CoV2 обладает диабетогенными свойствами. Гипергликемия является фактором, утяжеляющим течение COVID-19, даже у больных без СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена за счет бюджетных средств учреждений.

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

Участие авторов. Маркова Т.Н. — научное руководство проводимым исследованием, анализ полученных данных, написание текста статьи и редактирование текста рукописи; Лысенко М.А. — дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи; Иванова А.А. — обработка материала и написание текста статьи; Павлова Е.С. — обработка материала и написание текста статьи; Пономарева А.А. — обработка материала, статистический анализ полученных данных и написание текста статьи; Чибисова В.В. — сбор данных; Исаев Т.К. — сбор данных; Синявкин Д.О. — лабораторное исследование; Мкртумян А.М. — дизайн исследования, редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают огромную благодарность всем сотрудникам ГБУЗ ГКБ №52, борющимся с пандемией COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11. March 2020 [Internet] 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet] 2020. Available from: https://web.archive.org/web/20201012153053if_/https://covid19.who.int/table
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report, 51. Geneva: WHO [Internet] 11 Mar 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-386. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
- Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001343. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-54. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
- Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128-2130.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
- Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2020;92(7):770-775. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25887>
- Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):513-517. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
- MacIntyre EJ, Majumdar SR, Gamble JM, et al. Stress hyperglycemia and newly diagnosed diabetes in 2124 patients hospitalized with pneumonia. *Am J Med*. 2012;125(10):1036.e17-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.026>
- Ilias I, Jahaj E, Kokkoris S, et al. Clinical Study of Hyperglycemia and SARS-CoV-2 Infection in Intensive Care Unit Patients. *In Vivo*. 2020;34(5):3029-3032. doi: <https://doi.org/10.21873/invivo.12136>

14. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-1807. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5)
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2019 г. [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AYU, et al. *Clinical recommendations. Diabetes mellitus type 2 in adults*. Ministry of Health of the Russian Federation, 2019 (In Russ.)]. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970>.
16. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7. 03.06.2020 г. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Temporary guidelines. The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)*. Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7. 03.06.2020 (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
17. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
18. Lihua Zhu, Zhi-Gang She, Xu Cheng, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31(6):1068-1077.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
19. Zhang J, Kong W, Xia P, et al. Impaired Fasting Glucose and Diabetes Are Related to Higher Risks of Complications and Mortality Among Patients With Coronavirus Disease 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:525. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00525>
20. Sharma J, Chittawar S, Maniram RS, et al. Clinical and epidemiological study of stress hyperglycemia among medical intensive care unit patients in Central India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(1):137-141. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196011>
21. MacIntyre EJ, Majumdar SR, Gamble J-M, et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(S1):S5-S20. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S5>
22. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 2013;17(2):305. doi: <https://doi.org/10.1186/cc12514>
23. Schuetz P, Friedli N, Grolimund E, et al. Effect of hyperglycaemia on inflammatory and stress responses and clinical outcome of pneumonia in non-critical-care inpatients: results from an observational cohort study. *Diabetologia*. 2014;57(2):275-284. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3112-9>
24. Lepper PM, Ott S, Nüesch E, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3397. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e3397>
25. 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>
26. Akirov A, Diker-Cohen T, Masri-Iraqi H, et al. Outcomes of hyperglycemia in patients with and without diabetes hospitalized for infectious diseases. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(7):e3027. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3027>
27. 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;164:108214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108214>
28. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491-1493. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-2215>
29. Yoo SG, Han KD, Lee KH, et al. Impact of Cytomegalovirus Disease on New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Population-Based Matched Case-Control Cohort Study. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):815-829. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0167>
30. Kazmi NH, Gillani S, Afzal S, Hussain S. Correlation between glycated haemoglobin levels and random blood glucose. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2013;25(1-2):86-88

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пonomарева Анастасия Алексеевна**, клинический ординатор [Anastasia A. Ponomareva, MD, clinical resident]; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20, p. 1, Delegatskaya st., 127473, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6202-8821>; eLibrary SPIN: 5252-8148; e-mail: anastasia.ponomariova@yandex.ru

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovtn18@yandex.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна, д.м.н., профессор [Mar'iana A. Lysenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>; eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Иванова Анастасия Андреевна, клинический ординатор [Anastasia A. Ivanova, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6153-3730>; eLibrary SPIN: 5076-0725; e-mail: gret2212@gmail.com

Павлова Елизавета Сергеевна, клинический ординатор [Elizaveta S. Pavlova, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4459-3747>; eLibrary SPIN: 1978-2025; e-mail: litvinova.elizaveta@mail.ru

Чибисова Валентина Владимировна [Valentina V. Chibisova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7974-4560>; eLibrary SPIN: 7818-5605; e-mail: lv93_93@mail.ru

Исаев Теймур Карибович, к.м.н. [Teymur K. Isaev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3462-8616>; eLibrary SPIN: 2641-5271; e-mail: dr.isaev@yandex.ru

Синявкин Дмитрий Ованесович [Dmitriy O. Sinyavkin, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9222-7987>; eLibrary SPIN: 6102-7950; e-mail: dsmaus@mail.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Пonomарева А.А., Иванова А.А., Павлова Е.С., Чибисова В.В., Исаев Т.К., Синявкин Д.О., Мкртумян А.М. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 222-230. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12712>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Lysenko MA, Ivanova AA, Pavlova ES, Ponomareva AA, Chibisova VV, Isaev TK, Sinyavkin DO, Mkrtumyan AM. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with new coronavirus infection. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):222-230. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12712>