

# Особенности ведения и лечения пациентов с сахарным диабетом в условиях вирусной пандемии COVID-19

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, О.А. Сизова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай

## Features of the Maintenance and Treatment of Patients with Diabetes Mellitus in the Conditions of the COVID-19 Virus Pandemic

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, O.A. Sizova, E.Y. Turna, Y.A. Lutai, E.A. Kostyukova

*Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»*

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, сахарный диабет, лечение

### Резюме

#### Особенности ведения и лечения пациентов с сахарным диабетом в условиях вирусной пандемии covid-19

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, О.А. Сизова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай

В конце 2019 года человечество столкнулось с беспрецедентным вызовом для здоровья людей, связанным с вторжением нового коронавируса SARS-COV-2. Это также оказалось вызовом и для мировой системы здравоохранения. Наиболее уязвимыми в данных условиях оказались паци-

**Крючкова Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Ицкова Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Сизова Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Турна Эльвира Юсуфовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Костюкова Елена Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Лутай Юлия Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: lutai2309@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

енты с сахарным диабетом (СД) вследствие чрезмерно высокой активности вируса в условиях гипергликемии, вследствие коморбидности и ожирения, которые часто сопутствуют течению СД, особенностей состояния их иммунного статуса и иммунного ответа на вирусную атаку. Тяжелое и средне-тяжелое течение заболевания COVID-19 требует обязательного пересмотра привычной сахароснижающей терапии. Крайне важным остается сохранение оптимального контроля гликемии, предупреждение развития кетоацидоза, в связи с чем в большинстве случаев приоритетным препаратом для контроля гликемии становится инсулин.

Продолжаются поиски новых препаратов для борьбы с коронавирусной инфекцией, стартуют новые рандомизированные клинические испытания препаратов. В качестве кандидатов на потенциально эффективные средства для борьбы с коронавирусом испытываются, в том числе, и инновационные антидиабетические средства.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, сахарный диабет, лечение.

## Abstract

### Features of the Maintenance and Treatment of Patients with Diabetes Mellitus in the Conditions of the COVID-19 Virus Pandemic

*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, O.A. Sizova, E.Y. Turna, Y.A. Lutai, E.A. Kostyukova*

At the end of 2019, humanity faced an unprecedented challenge to the health of people associated with the invasion of the new coronavirus SARS-COV-2. This has also proved to be a challenge for the global health care system. The most vulnerable in these conditions were patients with diabetes mellitus (DM) due to the excessively high activity of the virus in hyperglycemia, due to comorbidity and obesity, which often accompany the course of DM, the peculiarities of their immune status and immune response to viral damage. The severe and moderate course of the COVID-19 disease requires a mandatory review of the usual hypoglycemic therapy. It is extremely important to maintain optimal control of glycaemia, prevent the development of ketoacidosis, and therefore, in most cases, insulin becomes the priority drug for controlling glycaemia.

The search for new drugs to fight coronavirus infection continues, and new randomized clinical trials of drugs are being launched. Innovative antidiabetic agents are also being tested as candidates for potentially effective means to combat coronavirus.

Keywords: coronavirus, COVID-19, diabetes mellitus, diagnosis, treatment.

**В** конце 2019 года человечество столкнулось с вспышкой новой коронавирусной инфекции в Китайской Народной Республике. Возбудителю инфекции было присвоено официальное название SARS-CoV-2, и уже в марте 2020 года ВОЗ объявила пандемию COVID-19 в мире [1].

Сердечно-сосудистые, хронические респираторные заболевания, сахарный диабет (СД) и онкология были выделены ВОЗ как ведущие неинфекционные заболевания, повышающие вероятность инфицирования COVID-19. У данных пациентов течение COVID-19 осложняется нетипичными проявлениями инфекционного процесса, декомпенсацией хронических заболеваний, прогрессированием осложнений, что является дополнительными факторами риска летального исхода. Необходимо учитывать влияние терапии COVID-19 на течение хронических заболеваний и лекарственные взаимодействия у коморбидных пациентов.

При сравнении данных о распространенности COVID-19 в Китае и США (5,3% и 10,9%, соответственно) с общей распространенностью СД в этих странах (10,9% и 13,3%, соответственно) [2], установлено, что количество инфицированных больных СД не превышает общую распространенность диабета в этих странах. Это показывает, что риски заболеть COVID-19 у больных СД не превышают ри-

ски в общей популяции. Но если пациент с СД уже инфицирован новым коронавирусом SARS COV-2, то болезнь у него протекает гораздо тяжелее, чем у пациентов без СД, и частота летальных исходов у пациентов с СД значимо выше [3,4].

Вирус SARS COV-2 для того, чтобы внедриться в клетки-мишени человека (прежде всего в альвеолярные клетки легких), должен вступить в контакт со своим рецептором. Установлено, что таким рецептором для нового коронавируса является ангиотензинпревращающий фермент типа 2 (АПФ2) [5]. Экспрессия этого фермента достаточно высока на слизистой полости рта, носоглотки и в ткани легких (в альвеолярных клетках типа 2) [6,7]. Именно поэтому «входными воротами» для вируса являются верхние дыхательные пути, после чего вирус легко проникает в легкие и поражает альвеолы, вызывая быстрое развитие пневмонии и дыхательной недостаточности. Экспрессия АПФ2 также высока в клетках энтероцитов толстой кишки, клетках миокарда, проксимальных почечных канальцах, печени, поджелудочной железы [8]. Такая локализация экспрессии рецептора к новому коронавирусу может объяснять и другие проявления заболевания, такие как диарея, потеря обоняния, впервые возникающая транзиторная гипергликемия.

В экспериментальных исследованиях на мышах

было показано, что в условиях гипергликемии в ряде органов и тканей (почки, печень, поджелудочная железа) экспрессия АПФ2 повышается многократно [9]. При СД повышаются не только экспрессия рецептора, но и его связываемость с коронавирусом. У больных СД выброс цитокинов в ответ на вирусную инфекцию происходит гораздо интенсивнее, чем при нормальном углеводном обмене (глюкоза является «источником энергии» для иммунологических реакций). Следовательно, при неудовлетворительном контроле гликемии пациенты с СД подвержены более высокой активности «цитокинового шторма» и риску неблагоприятного исхода вирусной инфекции. Смертность людей с гликемией 10 ммоль/л (180 мг/дл) в 3 раза выше, чем лиц с гликемией 6,4 ммоль/л (116 мг/дл): 28,8% и 6%, соответственно [10].

Больные СД в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, хроническая болезнь почек), имеют значимые риски тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. В недавно опубликованном метаанализе Wang и соавт. [11], включавшем 1558 больных с COVID-19, было показано, что эти сопутствующие заболевания существенно повышают риски тяжелого течения вирусного заболевания: наличие артериальной гипертензии повышало эти риски в 2,29 раза ( $P < 0,001$ ), ХОБЛ – в 5,97 раза ( $P < 0,001$ ), сердечно-сосудистой патологии – в 2,93 раза ( $P < 0,001$ ), цереброваскулярной болезни – в 3,89 раза ( $P = 0,002$ ).

Наличие ожирения у больных СД2 является дополнительным независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19. Например во Франции, люди с ожирением составляли 47,6% от всех госпитализированных с диагнозом COVID-19, из которых 14,5% больных имели морбидное ожирение (ИМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup>). У лиц с ИМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup> потребность в переводе пациентов на искусственную вентиляцию легких возрастала в 1,6 раза независимо от возраста, наличия артериальной гипертензии и СД [12].

В настоящее время продолжают поиски новых препаратов для борьбы с коронавирусной инфекцией, стартуют новые рандомизированные клинические испытания препаратов. В качестве кандидатов на потенциально эффективные средства для борьбы с коронавирусом проходят испытания, в том числе, и инновационные антидиабетические средства. В 2020 году были опубликованы методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы «Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19» [18].

В дебюте COVID-19 пациенты с СД имеют более легкую форму, у большинства пациентов диагностируется бессимптомное течение. Внезапное повышение глюкозы может являться первым симптомом COVID-19. Для пациента с СД характерен ряд особых

симптомов, требующих внимания со стороны врачей: повышение температуры тела, гипергликемия выше 13,0 ммоль/л, быстрое снижение веса, жажда, тошнота, рвота, частое дыхание со специфическим запахом, появление кетонов в моче. При появлении этих симптомов пациенту показана экстренная лабораторная диагностика для верификации вирусной инфекции и госпитализация в стационар [16]. Показаниями к экстренной госпитализации пациентов с СД вне зависимости от подозрения на коронавирусную инфекцию являются: гликемия выше 13,0-15,0 ммоль/л, появление кетонов в моче, тяжелая гипогликемия, синдром диабетической стопы, развивающаяся гангрена пальца, стопы, флегмона и наличие прогрессирующих некротических и/или гнойно-некротических изменений, критическая ишемия нижних конечностей, болевая нейропатия, диабетическая ретинопатия: острое нарушение зрения, болевой синдром, диабетическая нефропатия: олиго- или анурия, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острые сердечно-сосудистые заболевания, острые хирургические заболевания.

Все пациенты с СД с подозрением на COVID-19 должны пройти тестирование путем взятия мазков на обнаружение РНК SARS-CoV-2, что является «золотым стандартом» для его диагностики. При получении отрицательного результата пациенты с СД должны быть протестированы повторно в интервале от 24 до 72 часов (для исключения ложноотрицательного результата). Всем пациентам с необоснованной декомпенсацией СД и подозрительных на COVID-19, а также при получении положительного мазка даже при отсутствии симптоматики рекомендовано проведение КТ органов грудной клетки (КТ ОГК) для исключения пневмонии вирусного генеза. По результатам КТ ОГК формируется лечебная и диагностическая тактика. Стандартная рентгенография имеет низкую чувствительность в выявлении начальных изменений вначале заболевания и не может применяться для ранней диагностики [16, 17].

Пациентам с СД требуется поддержание оптимального гликемического контроля, более частый мониторинг уровня глюкозы в крови и своевременная коррекция сахароснижающей терапии с назначением инсулина. У пациентов с СД, при подтверждении COVID-19, необходимо оценить тяжесть течения заболевания. Тяжесть течения вирусной инфекции обуславливает коррекцию сахароснижающей терапии и ее интенсификацию.

### **По степени тяжести COVID-19 подразделяется на:**

Легкое течение: температура  $< 38^{\circ}\text{C}$ , кашель, слабость, боли в горле;

Среднетяжелое течение: температура  $> 38^{\circ}\text{C}$ , ЧДД  $> 22$ , одышка при физических нагрузках, пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких),

## Группы препаратов, требующие контроля и наблюдения на фоне лечения COVID-19 при СД

Группа препаратов	Риски терапии	Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение Респираторная поддержка
ПСМ	риск гипогликемии тромбоцитопения, лейкопения	контроль гликемии, СКФ	контроль гликемии, СКФ, отмена по показаниям	отмена
МЕТФОРМИН	лактатацидоз	продолжение терапии или снижение дозы	отмена	отмена
иНГЛТ2	кетоацидоз, дегидратация	отмена	отмена	отмена
аГПП1	диспепсические явления (тошнота, рвота)	следить за симптомами	следить за симптомами, отмена по показаниям	отмена
и ДПП4		продолжить	продолжить	отмена
ИНСУЛИН		контроль гликемии, по показаниям	по показаниям базис- болюсная терапия	непрерывное в/в введение

Табл. 2

## Целевые показатели гликемического контроля

Течение COVID-19	Кратность контроля	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л
Легкое	Каждые 6 часов	4,4-6,1 Целевые уровни гликемии согласно выставленным целевым показателям общепринятой клинической практики	6,1-7,8 Целевые уровни гликемии согласно выставленным целевым показателям общепринятой клинической практики
Средней тяжести	Каждые 4 часа	6,1-7,8	7,8-10,0
Тяжелое	Каждые 2-4 часа	6,1-7,8	7,8-10,0
Критическое	Каждые 3 часа, при гликемии выше 13,0 ммоль/л каждый час	7,8-10,0	7,8-11,9

SpO<sub>2</sub> < 95%, СРБ сыворотки крови >10 мг/л;

Тяжелое течение: ЧДД более 30, SpO<sub>2</sub> ≤93%, PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ≤300 мм рт.ст., прогрессирование изменений в легких по данным рентгенографии, КТ (увеличение в объеме изменений в легких более чем на 50% через 24-48 ч), снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (систолическое АД <90 мм рт.ст. или диастолическое АД <60 мм рт.ст., диурез <20 мл/ч), лактат артериальной крови >2 ммоль/л, qSOFA >2 балла;

Крайне тяжелое течение: ОДН с необходимостью респираторной поддержки (ИВЛ), септический шок, полиорганная недостаточность [18].

При легком течении коронавирусной инфекции пациент с СД изолируется и продолжает лечение амбулаторно. Особенности ведения пациентов при легком течении коронавирусной инфекции:

Целевая гликемия соответствует утвержденным индивидуальным показателям согласно правилам общепринятой клинической практики;

Рекомендовано чаще проводить самоконтроль гликемии, кратность контроля составляет каждые 4-6 часов с оценкой интервалов приема пищи;

Показано расширить питьевой режим до 2 литров в сутки с учетом сопутствующих заболеваний, не менее 100 мл жидкости каждый час;

Показано рационализировать и сбалансировать питание, необходимо достаточное потребление калорий, дробное употребление углеводов. Не ограничивать пациента в белковых продуктах (за исключением рекомендаций при тяжелой нефропатии);

Рекомендовано регулярно контактировать с врачом посредством телемедицинских и телефонных консультаций;

Рекомендовано назначение симптоматической терапии, при невыраженной интоксикации и при диспепсических явлениях добавить энтеросорбенты, профилактические дозы антикоагулянтов;

Продолжение ранее назначенного лечения СД с учетом профиля безопасности принимаемых пре-

паратив;

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

При повышении гликемии выше 13-15 ммоль/л показано добавление к лечению инсулина изофан-человеческий генно-инженерный или аналога инсулина длительного действия, контроль кетонов в моче, телефонная консультация при невозможности самостоятельной коррекции гликемии [18].

Схемы перевода пациентов с СД2 на инсулинотерапию подробно изложены в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 9-й выпуск» [15].

Всем пациентам с СД, имеющим среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19, показана госпитализация. В стационаре показано выполнение лабораторного теста на ПЦР и КТ ОГК для диагностики пневмонии специфического вирусного генеза. Этот этап необходим для дальнейшей маршрутизации пациента, определения тактики ведения и лечебно-диагностического контроля.

Информация по основным группам сахароснижающих препаратов, рискам, возникающих при лечении данными группами препаратов, контролю и наблюдению за пациентами на фоне лечения COVID-19 при СД представлена в таблице № 1.

### Особенности лечения при среднетяжелом течении COVID-19:

Целевая гликемия определяется тяжестью состояния пациента и течением заболевания. При среднетяжелом течении COVID-19 госпитальная целевая гликемия может соответствовать показателям 6,1-10,0 ммоль/л;

Контроль гликемии проводится каждые 2-4 часа;

Контроль кетонов в моче 1-2 раза в день;

Контроль электролитов крови, газообмена, pH и лактата 1 раз в день (при отсутствии показаний или стабилизации состояния не проводится);

Показано расширить питьевой режим до 2-3 литров в сутки, инфузионная дезинтоксикационная терапия проводится только по показаниям: высокая гипертермия, диарея, затруднения приема жидкости per os;

Всем госпитализированным пациентам рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии в профилактических дозах, по показаниям – симптоматической, антибактериальной терапии;

При среднетяжелом течении COVID-19 необходимо отменить прием следующих сахароснижающих препаратов, применяемых при лечении СД 2 типа: метформина, агПП-1, глифлозинов, инГЛТ2. Возможно использование препаратов сульфонилмочевины (с низким риском гипогликемии) и ДПП-4 с учетом профиля безопасности и коррекции дозы. При отмене вышеуказанных препаратов к терапии добавляется инсулин в дозах, позволяющих удерживать целевые значения гликемии.

При гипергликемии выше 13,0-15,0 ммоль/л в течение 24 часов, показан перевод на базис-болюсную инсулинотерапию (базальный инсулин старт с 10 Ед в сутки или 0,1-0,2 Ед на кг массы тела, ИКД по 4 Ед перед основными приемами пищи), титрация базального и ИКД (или ИУКД) проводится по общеклиническим правилам.

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

Тяжелое течение COVID-19 характеризуется прогрессированием дыхательной, а в дальнейшем и полиорганной недостаточности, лечение проводится в условиях отделений реанимаций и интенсивной терапии с респираторной, нутритивной и вазопресорной поддержкой. Ведение таких пациентов имеет ряд обязательных особенностей:

В среднем целевая гликемия может соответствовать показателям 7,8-11,9 ммоль/л, определяется тяжестью состояния пациента и течением заболевания;

При гликемии выше 13,0 ммоль/л контроль гликемии проводится ежечасно, при гликемии ниже 13,0 ммоль/л – каждые 3 часа;

Контроль кетонов в моче проводится 2 раза в день;

Контроль электролитов крови, газообмена, pH и лактата проводится 2 раз в день;

Пациенты переводятся на инсулинотерапию (назначить ИКД (или ИУКД) внутривенным введением через инфузомат или капельно со скоростью 0,1 Ед/кг/час, отменяются все ранее принимаемые сахароснижающие препараты кроме инсулина;

Проводится инфузионная дезинтоксикационная терапия (по показаниям);

Показано назначение антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах, назначение симптоматической, антибактериальной терапии, своевременное определение показаний для проведения упредительной терапии «цитокинового шторма»;

С учетом назначения противовирусной, антибактериальной и терапии глюкокортикоидами COVID-19, а также высоким риском развития сепсиса необходимо учитывать побочные эффекты терапии тяжелых осложнений на течение СД и на особенности гликемического контроля [18].

Целевые показатели гликемического контроля у пациентов СД на фоне лечения COVID-19 представлены в таблице № 2.

Критерии выписки из стационара пациентов с СД: нормальная температура тела в течение 3 дней, отсутствие симптомов поражения респираторного тракта, уменьшение уровня СРБ до уровня менее 2-х норм, уровень лейкоцитов выше  $3,0 \times 10^9$ /л, достижение целевых показателей гликемии, отрицательный результат теста ПЦР.

При выписке из стационара пациенты обеспечи-

ваются препаратами инсулина на время дальнейшей самоизоляции, им рекомендуется продолжить назначенную инсулинотерапию в течение не менее 2 недель под контролем эндокринолога по месту жительства. Возобновление приема метформина, арГПП-1 и ИГЛТ2 возможно через 2 недели в случае полной реконвалесценции пациента.

В связи с повышенным риском манифестации нарушений углеводного обмена рекомендуется контроль глюкозы крови натощак через 3 и 6 месяцев после полного выздоровления от COVID-19.

СД, как и другие сопутствующие заболевания, являются важными предикторами заболеваемости и смертности у пациентов с COVID-19. Режимы ранней изоляции, ранней диагностики и ранней коррекции терапии могут в совокупности способствовать лучшему контролю заболевания и результатов ведения таких пациентов.

### Литература

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium; 2019.
3. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4):303-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
4. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4):395-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
5. 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>
6. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1):8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
7. Zou X, Chen K, Zou J, et al. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
8. Rabi EA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020;9(3):231-235. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
9. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, et al. Characterization of ACE and ACE2 287 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(3). pii: E563. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18030563>
10. 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; 1932296820924469. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
11. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Ageing (Albany NY)*. 2020; 12(7):6049-6057. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
12. Simmonet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/oby.22831>
13. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 10-я версия от 08.02.21 (static-1.rosminzdrav.ru). — Минздрав России, 2021. Доступно по: [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19).
14. Гришова Е.Н., Халимов Ю.П., Бабенко А.Ю., и др. Рекомендации по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями в период пандемии. — М.: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», 2020. Доступно по: <http://www.almazovcentre.ru/?p=62944>.
15. Дедов П.П., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. П.П. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — № S1-1. — С. 1-144.

[Dedov P, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov P, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1-144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>

16. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., и др. Рекомендации для врачей по лечению эндокринных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. — М.: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», 2020. [Mokrysheva NG, Galstyan GR, Kirzhakov MA, et al. Rekomendatsii dlya vrachev po lecheniyu endokrinnykh zabolevaniy v usloviyakh pandemii COVID-19.

17. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов П.П. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — № 2. — С. 132-139. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12418>

18. Анциферов М.Б., Андреева А.В., Маркова Т.Н. Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19.- М.: Методические рекомендации Департамент здравоохранения города Москвы, 2020 48с. Available from: [https://repositorium.ru/upload/medialibrary/769/MR\\_87\\_diabet\\_COVID-19\\_08-07-2020.pdf](https://repositorium.ru/upload/medialibrary/769/MR_87_diabet_COVID-19_08-07-2020.pdf)