

Нарушения коагуляции и их роль в увеличении клинических рисков при COVID-19 и сопутствующем сахарном диабете

Д.В. Беликина^{1,2}, Т.А. Некрасова¹, Е.С. Малышева^{1,2}, Л.Г. Стронгин¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²Инфекционный стационар для оказания стационарной помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на базе Института Педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
malstrong@mail.ru

Аннотация

Как COVID-19, так и сахарный диабет (СД) характеризуются высоким риском коагулопатий. Однако особенности и клиническая значимость нарушений коагуляции при сочетании СД и COVID-19 изучены недостаточно.

Цель работы. Изучить особенности коагуляционных нарушений при COVID-19 и сопутствующем СД.

Материалы и методы. Открытое сравнительное исследование с включением 139 госпитализированных больных COVID-19, разделенных на две группы: лица с COVID-19 без СД (n=82) и с СД (n=57).

Результаты. Для больных COVID-19 с СД характерны более тяжелое течение пневмонита по индексу SMRT-CO ($p=0,049$), объему повреждения легких исходно ($p=0,028$) и при выписке ($p=0,003$) и тенденция к учащению неблагоприятных исходов («госпитализация в ОРИТ и/или смерть», $p=0,068$). Для всех больных COVID-19 характерна гиперкоагуляция, но ее выраженность и длительность возрастают при СД (включая больший уровень фибриногена (ФГ) на 3–5-й день госпитализации ($p=0,008$) и его замедленную нормализацию ($p=0,001$)). В группе больных с СД уровень ФГ коррелировал с маркерами системного воспаления (для СРБ $R=0,63$ при $p=0,00000$). Среди лиц без СД корреляция ФГ с СРБ была менее значимой ($R=0,41$ при $p=0,0001$), но имелись достоверные взаимосвязи ФГ с уровнями креатинина и трансаминаз. У больных с COVID-19 и СД уровень ФГ при поступлении был предиктором неблагоприятных исходов по однофакторному анализу (ОШ 1,7 [1,16; 2,43], $p=0,005$), чего не отмечалось в группе пациентов без СД (ОШ 1,3 [0,79; 1,76], $p=0,44$).

Выводы. Сопутствующий СД ассоциируется с тяжелым течением COVID-19. Для больных с COVID-19 характерна гиперкоагуляция, более выраженная и устойчивая на фоне СД. Гиперфибриногенемия является предиктором неблагоприятных исходов при сочетанной патологии. Механизмы развития гиперфибриногенемии у больных COVID-19 с и без СД могут различаться: в условиях СД особенно важны системные воспалительные сдвиги, а при его отсутствии – также и почечные и печеночные органые дисфункции.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет, гемокоагуляция, фибриноген.

Для цитирования: Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Малышева Е.С., Стронгин Л.Г. Нарушения коагуляции и их роль в увеличении клинических рисков при COVID-19 и сопутствующем сахарном диабете. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 45–49. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0023

Coagulation disorders and their impact on increased clinical risk in patients with COVID-19 and concomitant diabetes mellitus

Darya V. Belikina^{1,2}, Tatiana A. Nekrasova¹, Ekaterina S. Malysheva^{1,2}, Leonid G. Strongin¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Infectious Diseases Hospital for inpatient care of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) at the Institute of Pediatrics of the University Clinic Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
malstrong@mail.ru

Abstract

Both COVID-19 and diabetes mellitus (DM) are characterized by increased risk of coagulopathy. However, the features and clinical significance of coagulation disorders in diabetic patients with COVID-19 remain poorly understood.

Aim. To study the features of coagulation disorders in patients with COVID-19 and concomitant DM.

Methods. The open comparative study included 139 hospital in-patients with COVID-19 divided into two groups: non-diabetic (n=82) and diabetic (n=57) patients with COVID-19.

Results. Patients with COVID-19 and DM are characterized by higher pneumonitis severity according to SMRT-CO score ($p=0.049$), higher level of lung damage upon admission ($p=0.028$) and at discharge from hospital ($p=0.003$), as well as by tendency towards increased frequency of adverse outcomes (ICU admission and/or death, $p=0.068$). All patients with COVID-19 are characterized by hypercoagulation. However, in patients with DM, hypercoagulable state severity and duration increase (including higher fibrinogen (FG) levels on days 3–5 of hospital stay ($p=0.008$), and delayed normalization of FG levels ($p=0.001$)). In the group of patients with DM, FG levels correlated with markers of systemic inflammation ($R=0.63$, $p=0.00000$ for CRP). Non-diabetic individuals showed less significant correlation between FG and CRP ($R=0.41$, $p=0.0001$). However, significant relationships between FG levels, creatinine and transaminase levels were observed. In patients with COVID-19 and DM, FG levels measured upon admission were considered predictors for adverse outcome based on the univariate analysis results (OR 1.7 [1.16; 2.43], $p=0.005$), which was not the case in the group of non-diabetic patients (OR 1.3 [0.79; 1.76], $p=0.44$).

Conclusion. Concomitant DM is associated with severe forms of COVID-19. Patients with COVID-19 are characterized by hypercoagulation, which is more persistent and severe in diabetic patients. In patients with overlapping conditions, hyperfibrinogenemia is considered a predictor for adverse outcome. Hyperfibrinogenemia development mechanisms in diabetic and non-diabetic patients with COVID-19 may differ: in case of DM, systemic inflammatory response shifts are of particular importance; in case of no DM, renal and hepatic dysfunction is also important.

Key words: COVID-19, diabetes mellitus, blood coagulation, fibrinogen.

For citation: Belikina D.V., Nekrasova T.A., Malysheva E.S., Strongin L.G. Coagulation disorders and their impact on increased clinical risk in patients with COVID-19 and concomitant diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 45–49. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0023

Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 является полисистемным заболеванием, которое затрагивает дыхательную, сердечно-сосудистую, почечную, желудочно-кишечную и центральную нервную системы [1–3]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе полиорганных нарушений при COVID-19, активно изучаются и включают в себя иммунные и системные воспалительные реакции, дисфункцию сосудов и эндотелиальных клеток, активацию комплемента и коагулопатии с высоким риском артериальных, венозных и микрососудистых тромбозов [4–8].

Нарушения коагуляции нередко возникают при острых тяжелых заболеваниях, в том числе протекающих с поражением респираторной системы. Например, у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом описано развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания с последующей коагулопатией потребления тромбоцитов и прокагуляционных белков [9]. С этой точки зрения, описанные при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 микротромбозы [10] не являются уникальным явлением, но могут иметь свои особенности, касающиеся выраженности тромбогенных нарушений и их вклада в клиническую тяжесть заболевания и в его исходы.

Еще большей может быть роль коагулопатий в случае сочетания COVID-19 с другими заболеваниями, имеющими повышенный риск тромбообразования, к которым относится и сахарный диабет (СД).

Известно, что у пациентов с СД нередко отмечаются тяжелые формы COVID-19 [11, 12]. Патофизиологические причины неблагоприятного течения коронавирусной инфекции на фоне СД активно изучаются; особое внимание уделяют роли гипергликемии, которая связана с дисфункцией эндотелиальных клеток [13], негативно влияет на иммунные реакции и течение любого инфекционного процесса [14, 15] и требует строгого контроля, в том числе при COVID-19 [16]. Вместе с тем патогенетические механизмы, опосредующие негативное влияние гипергликемии и СД в целом на течение вирусной инфекции SARS-CoV-2, все еще недостаточно изучены, в том числе требует уточнения роль нарушений гемокоагуляции в увеличении клинических рисков при COVID-19 с сопутствующим СД.

Цель работы – изучить особенности гемокоагуляционных нарушений у больных с COVID-19 и сопутствующим СД, оценить их взаимосвязь с тяжестью течения и неблагоприятными исходами заболевания.

Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование с включением 139 больных COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. Пациенты были разделены на две группы: основная группа больных COVID-19 с сопутствующим СД ($n=57$, или 41,0% всех госпитализированных) и контрольная группа заболевших COVID-19 без СД ($n=82$). Критериями включения в исследование были положительный тест на вирусную инфекцию SARS-CoV-2 по мазку из носоглотки

и подтвержденный компьютерной томографией (КТ) вирусный пневмонит. При включении пациентов в основную группу учитывались дополнительные критерии в виде анамнеза СД и/или повышенного уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} на момент госпитализации.

При поступлении, в динамике и в конце госпитального периода в обеих группах были исследованы параметры гемокоагуляции. Дизайн исследования позволял провести сравнительный анализ и выявить особенности в состоянии свертывающей системы крови при сочетанной патологии. Также оценивались взаимосвязи между степенью нарушений коагуляции и клиническими рисками пациентов. При этом оценку тяжести пациента и его потребности в респираторной поддержке проводили по алгоритму SMRT-CO, а неблагоприятным исходом считали перевод пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и/или смерть.

Больные без СД характеризовались меньшим возрастом (в контрольной и в основной группах соответственно $53,9 \pm 15,52$ года vs $60,2 \pm 11,75$ года, $p=0,015$), индексом массы тела ($29,6 \pm 4,81$ кг/м² vs $31,7 \pm 5,58$ кг/м², $p=0,048$), большей долей пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией (41 [50%] vs 43 [75,4%], $p=0,003$) и ожирением (25 [30,5%] vs 34 [59,6%], $p=0,0007$). Между группами не было различий по полу (женщин 52 [63,4%] и 39 [68,4%] соответственно, $p=0,59$), длительности COVID-19 до госпитализации ($10,0 \pm 3,65$ дня vs $10,4 \pm 8,44$ дня, $p=0,22$), долям лиц с сопутствующей ишемической болезнью сердца (18 [22%] vs 19 [33,3%], $p=0,14$), болезнями почек (6 [7,3%] vs 7 [12,3%], $p=0,34$), хронической обструктивной болезнью легких (4 [4,9%] vs 3 [5,3%], $p=0,61$), бронхиальной астмой (3 [3,7%] vs 4 [7%], $p=0,30$) и патологией желудочно-кишечного тракта (23 [28%] vs 9 [15,8%], $p=0,10$).

Среди 55 больных СД 2-го типа у 26 (47,3%) имелся анамнез СД, а у 29 (52,7%) данный диагноз был поставлен впервые. Два пациента имели СД 1-го типа. Уровень HbA_{1c} при госпитализации в основной группе составил $8,2 \pm 1,81\%$, в том числе среди лиц с анамнезом СД – $8,8 \pm 1,69\%$ и среди пациентов с впервые выявленным СД – $7,6 \pm 1,78\%$. Сахароснижающая терапия в основной группе назначалась по имеющимся рекомендациям [17]; при этом инсулинотерапию получали 18 (31,6%), препараты сульфонилмочевины – 11 (19,3%) и их сочетание – 5 (8,8%) больных.

В обеих группах все пациенты получали противовирусную и антибактериальную терапию, а также лечение антикоагулянтами (эноксапарин был назначен каждому участнику исследования, с целью профилактики тромботических осложнений). Глюкокортикостероиды в контрольной и в основной группах получали 20 (24,4%) и 25 (43,9%) $p=0,013$ пациентов; современные иммуномодуляторы (включая биологические препараты) – 12 (14,6%) и 27 (47,4%) $p=0,00001$ больных соответственно.

Уровень гликемии оценивали на стационарном лабораторном анализаторе. С-реактивный белок (СРБ) и биохимические показатели исследовали стандартными методами. Показатели гемокоагуляции (D-димер, фибрино-

Таблица 1. Особенности клинического течения и показатели гемокоагуляции у больных COVID-19 при наличии и отсутствии СД
 Table 1. Clinical course features and blood coagulation indicators in diabetic and non-diabetic patients with COVID-19

Показатели	Группа 1 (без СД)	Группа 2 (с СД)	p
КТ, % повреждения легких			
При поступлении	42,1±19,13	48,4±16,84	0,028
При выписке	32,0±15,93	42,2±20,07	0,003
R _{дин}	0,0000	0,0001	
Шкала SMRT-CO (баллы)			
Койко-день	14,8±5,10	16,4±4,87	0,025
Неблагоприятный исход	12 (14,6%)	15 (26,3%)	0,068
Лечение в ОРИТ (абс., %)	12 (14,6%)	15 (26,3%)	0,068
Летальный исход (абс., %)	6 (7,3%)	5 (8,8%)	0,76
Глюкоза, ммоль/л			
При поступлении	4,9±0,83	7,5±2,75	0,000
При выписке	4,7±0,82	5,9±1,69	0,61
R _{дин}	0,070	0,029	
D-димер			
При поступлении	0,77±1,02	1,12±1,49	0,10
Динамика, 3–5-й день	0,46±0,44	0,74±0,98	0,072
При выписке	0,46±0,65	0,75±1,25	0,11
R _{дин}	0,000	0,002	
Фибриноген, г/л			
При поступлении	5,3±1,49	5,9±1,86	0,055
3–5-й день лечения	4,4±1,31	5,0±1,43	0,008
При выписке	3,9±1,33	3,8±1,37	0,82
R _{дин}	0,000	0,000	
ПТВ, с			
При поступлении	13,8±8,95	13,2±2,90	0,49
Динамика, 3–5-й день	12,4±1,47	13,2±3,46	0,24
При выписке	14,6±14,08	12,5±2,25	0,88
R _{дин}	0,000	0,001	
АТ III, %			
При поступлении	104,5±16,47	108,6±20,04	0,58
Динамика, 3–5-й день	98,5±14,01	98,3±17,80	0,59
При выписке	98,6±13,59	99,1±15,40	0,88
R _{дин}	0,000	0,000	
Срок нормализации (дни), при исходном отличии от N			
D-димер	4,5±5,86	8,1±6,65	0,002
Фибриноген	7,5±5,69	11,1±6,01	0,001
ПТВ	5,8±6,11	8,4±7,37	0,040
АТ III	1,9±3,17	4,1±5,15	0,009

ген – ФГ, активность антитромбина III – АТ III, протромбиновое время – ПТВ) определяли на анализаторе ACL Elite Pro.

При статистической обработке результатов применяли программы Statistica 12.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали метод Манна–Уитни, качественных данных – Хи-квадрат и метод Фишера, для сравнения двух количественных показателей в динамике – метод Вилкоксона, для множественных сравнений в динамике – метод Фридмана, для оценки корреляционных связей – критерий Спирмена, для оценки предикторов неблагоприятного исхода – однофакторный регрессионный анализ в модели логистической регрессии. При описании выборок использовали среднее ± квадратическое отклонение (M±S). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для больных COVID-19 и сопутствующим СД было характерно особенно тяжелое течение вирусного пневмонита, включая большие показатели индекса клинического риска SMRT-CO ($p=0,049$), объема повреждения легких

по КТ при поступлении ($p=0,028$) и при выписке ($p=0,003$), значительную длительность стационарного периода ($p=0,025$) и тенденцию к увеличению частоты неблагоприятных исходов ($p=0,068$); см. табл. 1. Большая клиническая тяжесть пациентов с сочетанной патологией требовала интенсификации лечения (в том числе более широкого назначения глюкокортикостероидов и современных иммуномодуляторов, см. «Материалы и методы»), что подразумевает большие экономические затраты и дополнительные риски, связанные с побочным действием препаратов.

Уровень гликемии при поступлении был закономерно повышен в основной группе ($p=0,001$), но к концу госпитального периода различий между группами по данному показателю уже не было (см. табл. 1), что в целом подтверждает эффективность проводимой терапии как сахароснижающей, так и направленной на купирование острого инфекционного процесса.

Как видно из табл. 1, гиперкоагуляция характерна для всех заболевших COVID-19: в обеих группах наблюдения средние уровни D-димера и ФГ при поступлении превышали верхнюю границу референсного диапазона. Однако

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи уровня ФГ с клинико-лабораторными показателями при поступлении в основной и контрольной группах
Table 2. Correlations of FG levels with clinical and laboratory indicators obtained upon admission in the index group and control group

Показатель	Группа без СД, R (p)	Группа с СД, R (p)
Индекс SMRT-CO	0,24 (0,029)	0,50 (0,00006)
КТ, % повреждения	0,35 (0,001)	0,59 (0,000001)
Глюкоза крови	0,28 (0,037)	0,02 (0,88)
Аспаратаминотрансфераза	0,29 (0,008)	0,16 (0,23)
Аланинаминотрансфераза	0,25 (0,023)	0,15 (0,25)
Креатинин	0,32 (0,003)	0,06 (0,68)
СРБ	0,41 (0,0001)	0,63 (0,00000)

на фоне СД нарушения свертывания крови были более выраженными и устойчивыми, что подтверждают большая степень гиперфибриногенемии на 3–5-й день госпитализации ($p=0,008$), а также замедленная нормализация многих показателей коагулограммы (см. табл. 1, $p<0,05$ для всех параметров).

Полученные нами данные хорошо соотносятся с литературными источниками: важным патогенетическим механизмом при COVID-19 считают повышение риска венозных, артериальных и микроваскулярных тромбозов [18], что может быть связано с особым воздействием SARS-CoV-2 на процессы тромбообразования, из-за высокой активности провоспалительных цитокинов, дисбаланса медиаторов ренин-ангиотензиновой системы и прямого влияния вирусной инфекции на эндотелий [18–22].

Данные проведенного нами корреляционного анализа подтверждают взаимосвязь степени коагуляционных нарушений при поступлении с показателем тяжести и клинического риска SMRT-CO. В том числе в объединенной страте больных COVID-19 ($n=139$) увеличение тяжести заболевания ассоциировалось с нарастанием D-димера ($r=0,33$, $p=0,0006$), ФГ ($r=0,37$, $p=0,0004$) и ПТВ ($r=0,23$, $p=0,006$).

Кроме того, мы провели анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ФГ при поступлении, с одной стороны, и некоторыми показателями тяжести течения пневмонита и метаболического статуса пациента, с другой стороны (табл. 2). Корреляции были исследованы отдельно в каждой из групп наблюдения, в целях уточнения патогенетического и клинического значения гиперфибриногенемии при наличии и отсутствии СД у заболевших COVID-19.

Как видно из табл. 2, на фоне сопутствующего СД прослеживались более сильные и значимые взаимосвязи между ФГ и тяжестью пневмонита по интегральному индексу клинического риска SMRT-CO и по проценту повреждения легочной ткани при поступлении по данным КТ. Полученные корреляции могут косвенно указывать, что в условиях сочетанной патологии нарушения коагуляции могут играть более значимую роль в развитии тяжелых форм COVID-19.

У больных без СД прослеживалась прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем ФГ и концентрацией глюкозы в крови при поступлении, тогда как на фоне СД таких корреляций не отмечалось. Поскольку все паци-

енты с СД при поступлении имели ту или иную степень гипергликемии, можно предположить, что при ее наличии дальнейшее повышение уровня глюкозы не оказывает существенного влияния на содержание ФГ в крови.

Кроме того, у пациентов без СД имелись достоверные корреляции ФГ с биохимическими маркерами состояния печени и почек (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин), которых не было в группе больных с сопутствующим СД. С другой стороны, при наличии СД выявлялись более сильные и значимые корреляции ФГ с маркерами системного воспаления (СРБ). Не исключено, что в патогенезе нарушений коагуляции у больных без диабета большее значение имеют органная дисфункция, тогда как при сопутствующем СД коагулопатии в большей степени взаимосвязаны с системными воспалительными нарушениями.

По данным однофакторного регрессионного анализа, повышение ФГ при поступлении было достоверным фактором риска неблагоприятного исхода (отношение шансов – ОШ 1,5 [1,15; 1,92], $p=0,002$). Для больных с COVID-19 и СД высокий ФГ при поступлении характеризовался еще большим ОШ развития конечной точки (ОШ 1,7 [1,16; 2,43], $p=0,005$). При этом в группе больных COVID-19 без СД ни один из показателей гемокоагуляции не был достоверным предиктором неблагоприятного исхода, в том числе для ФГ (ОШ 1,3 [0,79; 1,76], $p=0,44$).

Можно заключить, что сопутствующий СД способствует развитию более тяжелых клинических форм COVID-19. Для больных с сочетанной патологией характерны выраженные и стойкие коагулопатии. Особое значение имеет гиперфибриногенемия, которая ассоциируется с тяжелым клиническим течением COVID-19. Патогенетические механизмы развития гиперфибриногенемии у больных COVID-19 с и без СД могут различаться: в условиях СД большую роль играют системные воспалительные сдвиги, а при его отсутствии – органная дисфункция (почечные и печеночные). В свою очередь, гиперфибриногенемия имеет прогностическую ценность и является предиктором неблагоприятных исходов в группе больных с сочетанной патологией.

Заключение

Сопутствующий СД ассоциируется с тяжелым клиническим течением COVID-19. Для больных с вирусной инфекцией SARS-CoV-2 характерна гиперкоагуляция, выраженность и длительность сохранения которой возрастает

при сопутствующем СД. Гиперфибриногенемия ассоциируется с тяжелым течением COVID-19. Патогенетические механизмы развития гиперфибриногенемии у больных COVID-19 с и без СД могут различаться: в условиях СД большую роль играют системные воспалительные сдвиги, а при его отсутствии – почечные и печеночные

органные дисфункции. Гиперфибриногенемия является предиктором неблагоприятных исходов при сочетанной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (18): 2352–71.
2. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (6): 529–30.
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–4.
4. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected-interim guidance, March 13, 2020. World Health Organization, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
5. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507–13.
6. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95 (7): 834–47.
7. Maglakelidze N, Manto KM, Craig TJA. A review: does complement or the contact system have a role in protection or pathogenesis of COVID-19? *Pulm Ther* 2020; 6 (2): 169–76.
8. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2950–73.
9. Gando S, Fujishima S, Saitoh D. Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Study Group. et al; The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thromb Res* 2020; 191: 15–21.
10. Helms J, Tacquard C, Severac F. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) et al; High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46 (6): 1089–98.
11. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81 (2): e16–e25.
12. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 2020; 127: 104354.
13. Cohen G, Riahi Y, Alpert E, Gruzman A, Sasson S. The roles of hyperglycaemia and oxidative stress in the rise and collapse of the natural protective mechanism against vascular endothelial cell dysfunction in diabetes. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113 (4–5): 259–67.
14. LiSen, Wanglixin, ZhangBiao et al. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. *Diabetes Metab J* 2019; 43 (3): 319. DOI: 10.4093/dmj.2018.0060
15. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T et al. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 (2): 148–58. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00379-4
16. Zhu L, She ZG, Cheng X et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing Type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 31 (6): 1068–77
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Holger MochEndothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395 (10234): 1417–18.
18. Sestan M et al. Virus-induced interferon-γ causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycaemic control in obesity. *Immunity* 2018; 49: 164–77.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.05.005
19. Williams R, Karuranga S, Malanda B et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108072
20. Hill MA, Mantzoros Ch, Sowers JR et al. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism* 2020; 107: 154217. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154217
21. Bode B, Garrett V, Messler J et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. https://glytec-systems.com/wp-content/uploads/Sage.Glycemic-Characteristics-and-Clinical-Outcomes-of-Covid-19-Patients.FINAL_.pdf
22. Ranucci M. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (7): 1747–51. DOI: 10.1111/jth.14854

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Беликина Дарья Викторовна – аспирант каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ
Darya V. Belikina – Graduate Student, Privolzhsky Research Medical University

Некрасова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ
Tatiana A. Nekrasova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University

Мальшева Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: kayash3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6588-1011; eLibrary SPIN: 6756-430

Ekaterina S. Malysheva – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: kayash3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6588-1011; eLibrarySPIN:6756-4301

Стронгин Леонид Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: malstrong@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729 ; eLibrary SPIN: 9641-8130

Leonid G. Strongin – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: malstrong@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729; eLibrary SPIN: 9641-8130

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021