

Ю. М. Громова, А. А. Бова

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19: СМЕРТЕЛЬНЫЙ АЛЬЯНС ДВУХ ПАНДЕМИЙ. СТРАТЕГИИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА (Часть 2)

Военно-медицинский институт
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных коморбидных состояний у пациентов с COVID-19. Сложный двунаправленный характер взаимного влияния обоих заболеваний обуславливает тяжесть течения и повышенный риск смертности при коронавирусной инфекции. Клинический опыт специалистов многих стран позволил выработать оптимальные алгоритмы ведения пациентов с диабетом в условиях пандемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, COVID-19, коморбидность, АПФ2.

Y. M. Hromava, A. A. Bova

DIABETES MELLITUS AND COVID-19: DEADLY ALLIANCE OF TWO PANDEMICS. STRATEGISE FOR IMPROVING FORECAST (Part 2)

Diabetes mellitus is one of the most common comorbidities in patients with COVID-19. The complex bidirectional cross impact of both diseases leads to the severity and an increased risk of mortality in patients with coronavirus infection. The clinical experience of specialists in many countries has led to the development of optimal algorithms for the management of diabetic patients in pandemic conditions.

Key words: diabetes mellitus, COVID-19, comorbidity, ACE2.

Особенности течения коронавирусной инфекции при сахарном диабете (СД) требуют выработки оптимальной стратегии ведения таких пациентов с целью улучшения исходов инфекционного заболевания.

Особенности применения сахароснижающих препаратов у пациентов с COVID-19

Метформин в большинстве современных рекомендаций по лечению сахарного диабета является препаратом первой линии [2]. Помимо сахароснижающего действия, препарат обладает вазопротективным и гидроксихлорохинопообным (противомаларийным) эффектами. Последний был описан для Глюкофажа (препарат метформина гидрохлорида). Метформин проявляет противовоспалительные свойства в доклинических исследованиях и снижает уровень биомаркеров воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Данных за иммуномодулирующий эффект метформина при коронавирусной инфекции пока недостаточно. По данным российского регистра больных СД2, перенесших COVID-19, летальность среди пациентов, получав-

ших метформин до начала инфекции, была почти в три раза ниже, чем среди пациентов, которые на момент развития инфекции не получали метформин [3]. По данным китайского мета-анализа, метформин (в случае его применения до развития инфекции) ассоциировался с более низкой летальностью. Существует теория, что метформин изменяет конформацию рецепторов к SARS-CoV-2, что затрудняет проникновение вируса в клетку.

Однако, использование метформина при COVID-19 может быть ограничено в случае развития гипоксии или почечной недостаточности. Ассоциированный с метформином лактатацидоз встречается редко. Однако, рекомендовано прекращение приема препарата у пациентов с тяжелыми симптомами COVID-19 для снижения риска острой метаболической декомпенсации. Профилактическое прекращение приема препарата у амбулаторных неинфицированных пациентов или при отсутствии признаков серьезного течения COVID-19 не рекомендуется. Следует прекратить прием метформина также у обезвоженных пациентов из-за опасности развития лактатацидоза. На фоне приема метформина у пациентов с COVID-19 необходим регулярный

контроль функции почек в связи с высоким риском острого повреждения почек или хронической болезни почек (ХБП).

Сахароснижающие препараты группы **ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа** (иНГЛТ-2) хорошо переносятся в амбулаторных условиях, однако при применении данного класса препаратов имеется риск развития зугликемического или умеренно гипергликемического кетоацидоза (за счет изменения метаболизма жиров) и гиповолемических событий (за счет дегидратации), который может увеличиваться на фоне любой инфекции. Во время любых респираторных инфекций следует избегать инициации терапии препаратами группы иНГЛТ-2. Если пациент с СД2 госпитализируется для плановой операции или в связи с инфекцией, следует прекратить прием иНГЛТ-2 для исключения дополнительного риска развития диабетического кетоацидоза. Поскольку COVID-19 может сопровождаться анорексией, обезвоживанием и быстрым ухудшением клинического статуса пациента, на фоне приема иНГЛТ-2 повышен риск истощения объема и развития кетоацидоза.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) проявляют широкую противовоспалительную активность в исследованиях на животных, при СД2 и у пациентов с ожирением, что лабораторно подтверждается снижением на фоне их приема уровня маркеров системного воспаления плазмы крови. В доклинических исследованиях препараты уменьшали воспаление, продукцию цитокинов, а также респираторный ответ на респираторно-синтициальный вирус при вызванной им тяжелой респираторной инфекции. Обсуждаются возможные положительные эффекты арГПП-1 у пациентов с СД2 и COVID-19:

- иммуномодулирующее действие за счет снижения поляризации провоспалительных М1-макрофагов и стимуляции противовоспалительных М2-макрофагов;

- предотвращение проникновения вируса за счет связывания препарата с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2);

- протективный эффект в ткани легких за счет блокады транскрипционного фактора NF-κB – универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, нарушение регуляции которого вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака;

- улучшение контроля гликемии, уровня артериального давления, снижение веса;

- кардио- и нефропротективное действие.

Рекомендуется тщательно контролировать состояние пациентов на терапии арГПП-1 во избежание дегидратации, поскольку препараты могут вызывать тошноту и рвоту. Следует следить за достаточным поступлением жидкости и приемом пищи. При тяжелом течении инфекции необходимо прекратить прием препаратов данной группы. В настоящее время проводятся исследования возможности продолжения применения арГПП-1 (дулаглутид) при коронавирусной инфекции средней тяжести.

Препараты группы **ингибиторов дипептидилпептидазы-4** (иДПП-4) обычно хорошо переносятся, их прием при COVID-19 может быть продолжен. Данные опубликованного в 2016 г. метаанализа 17 исследований влияния препаратов группы иДПП-4 на течение респираторных инфекций продемонстрировали как минимум нейтральный эффект, а в большинстве групп пациентов – тенденцию к пониженному риску инфицирования. Для препаратов данной группы характерен низкий, даже отрицательный риск гипогликемии [11]. Препараты действуют в глюкозозависимой манере, снижая уровень гликемии только при ее высоком уровне, и повышают уровень инкретинов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), обеспечивая таким образом защиту от гипогликемии [2]. Отмечается высокая безопасность препаратов при нарушении функции почек: ингибиторы ДПП-4 – фактически единственная группа антидиабетических препаратов, кроме инсулина, не имеющая противопоказаний у пациентов с СД2 и ХБП любой степени тяжести. Большинство препаратов, однако, требуют редукции дозы при СКФ < 50 мл/мин/1,73 м², за исключением линаглиптина, для которого лишь 5% принятого препарата экскретируется почками. Стартовало рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по изучению эффектов линаглиптина на течение COVID-19 при СД2. При добавлении иДПП-4 к базальному инсулину даже у госпитализированных пациентов отмечено улучшение гликемического контроля без увеличения риска гипогликемии. Снижение риска развития аутоиммунных заболеваний и тяжести их течения у пациентов с СД2, принимающих иДПП-4, может оказаться полезным с точки зрения их влияния на течение коронавирусной

инфекции. В последние годы активно обсуждается возможность использования данной группы препаратов в силу их высокой безопасности и достаточной эффективности даже у тяжелых пациентов с СД2, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. В мета-анализе трех РКИ, эффективность трех схем терапии (только иДПП-4, только базальный инсулин, базальный инсулин + иДПП-4) оказалась сопоставимой с точки зрения контроля гликемии, при этом при терапии только иДПП-4 отмечалось достоверное снижение риска гипогликемии. Важным аргументом в пользу использования препаратов с отрицательным риском гипогликемии является значительное увеличение – в 4,1 раза – смертности от пневмоний, в т.ч. вирусных, при развитии у пациентов гипогликемии, продемонстрированное в исследовании Mortensen et al. (2010 г.).

Производные сульфонилмочевины повышают риск развития гипогликемии, особенно при снижении аппетита или при использовании в лечении пациентов гидроксихлорохина или хлорохина, в связи с чем следует избегать применения препаратов данной группы у госпитализированных пациентов с тяжелым состоянием.

Тиоглитазоны (пиоглитазон) повышают риск задержки жидкости и отеков, в связи с чем противопоказаны при гемодинамической нестабильности и сердечной недостаточности [2], а также не могут быть использованы при тяжелом течении инфекции.

Необходимо учитывать, что препараты, применяемые для лечения COVID-19, могут оказывать влияние на метаболизм глюкозы и взаимодействовать с антидиабетическими препаратами. Например, гидроксихлорохин имеет доказанный гипогликемический эффект, что диктует необходимость соблюдения осторожности при подборе доз и своевременной коррекции терапии у пациентов, получающих инсулин. Лопинавир/ритонавир является ингибитором цитохрома СYP3A и белковтранспортеров и может усиливать гипогликемическое действие глибенкламида, ситаглиптина и вилдаглиптина за счет повышения их концентрации в крови.

23 апреля 2020 г. в журнале The Lancet в разделе Diabetes & Endocrinology были опубликованы онлайн Европейские **Практические рекомендации по ведению диабета у пациентов с COVID-19** [9]. В рекомендациях указано, что:

1. Диабет является одним из наиболее важных коморбидных состояний, обуславливающих

тяжелое течение всех трех известных патогенных для человека коронавирусных инфекций.

2. В зависимости от региона, от 20 до 50% пациентов с COVID-19 имеют сахарный диабет.

3. Пациенты с диабетом имеют повышенный риск тяжелых осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром и полиорганную недостаточность.

4. Диабет является фактором риска развития тяжелой пневмонии и сепсиса при вирусной инфекции, которые развиваются у около 20% пациентов.

5. По информации Центра по контролю и предотвращению заболеваний Китая и других национальных центров здоровья и клиник, риск фатального исхода от COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом до 50% выше, чем у лиц без диабета.

Исходя из накопленного за время пандемии опыта, были приняты европейские **консенсусные рекомендации** по вопросам ведения пациентов с сахарным диабетом с точки зрения профилактики инфицирования, ведения госпитализированных пациентов с COVID-19, включая находящихся в отделении интенсивной терапии. Тактика ведения пациентов с СД и COVID-19 изложена и в регулярно обновляемых российских Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [6].

В условиях пандемии пациенты с сахарным диабетом должны прежде всего тщательно следовать рекомендациям по профилактике заражения и самоизоляции, чтобы избежать инфицирования COVID-19. К общим рекомендациям для всех пациентов с СД относятся рекомендации по режиму: как можно больше оставаться дома, включая работу на дому, если это возможно. Если пациенты должны покинуть дом, им рекомендуется следовать действующим местным, национальным и глобальным рекомендациям по общественному здравоохранению в отношении показаний для физического дистанцирования и изоляции, чтобы избежать инфицирования COVID-19. В качестве специфической профилактики рекомендовано применение препаратов альфа-интерферона.

Тактика ведения пациентов с СД2 и COVID-19 определяется тяжестью течения заболевания (рис. 1).

Обычно у 80% людей инфекция протекает в легкой форме, которая не требует госпитализации пациента, и больные получают лечение дома

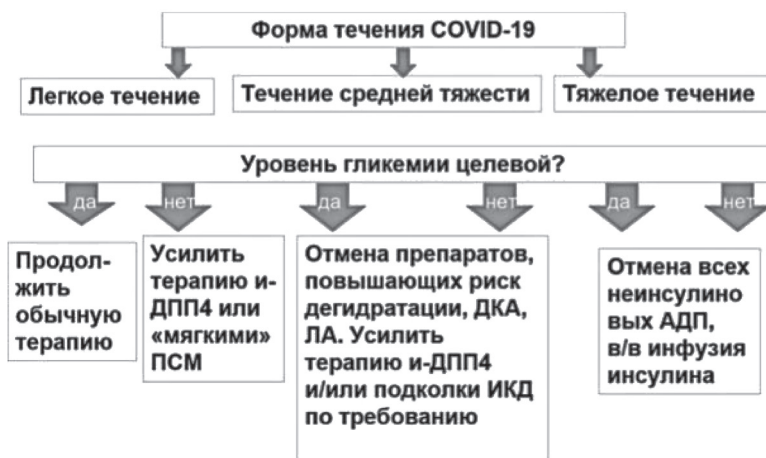


Рис. 1. Тактика сахароснижающей терапии при СД2 в зависимости от тяжести инфекции COVID-19

в режиме самоизоляции. Рекомендуется учащение контроля гликемии каждые 4–6 часов. Необходимо продолжить текущую сахароснижающую терапию. При повышении гликемии нужно усилить терапию СД. Наиболее безопасным является добавление к терапии иДПП-4 или «мягких» препаратов сульфонилмочевины (гликлазид, гликвидон). При повторном выявлении гипергликемии более 13–15 ммоль/л необходимо провести контроль кетоновых тел в моче, проверить кровь и добавить инсулин-изофан человеческого генно-инженерный или аналог инсулина длительного действия. При повышении гликемии следует рассмотреть вопрос о госпитализации.

У инфицированных пациентов с СД следует контролировать почечную функцию, поскольку имеются ограничения по использованию при нарушении азотовыделительной функции почек ряда сахароснижающих препаратов: препаратов сульфонилмочевины, инГЛТ-2, ингибиторов альфа-глюкозидазы, должна быть редуцирована доза большинства иДПП-4.

Особое внимание следует уделять поддержанию **водного баланса**. Количество выпиваемой жидкости при развитии инфекции должно быть увеличено до 2–3 л с учетом сопутствующих заболеваний.

Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 у пациентов с СД являются показаниями к госпитализации.

При среднетяжелом течении COVID-19 необходимо:

- отменить препараты, повышающие риск дегидратации, диабетического кетоацидоза, лактатацидоза: метформин, аргПП-1, инГЛТ-2, препараты сульфонилмочевины;

- проводить контроль гликемии каждые 3–4 ч, контроль кетонов в моче 1–2 раза в день, проводить оценку содержания лактата сыворотки крови;
- для усиления терапии могут быть использованы иДПП-4. При гликемии выше 15,0 ммоль/л показано назначение инсулина короткого действия или базис-болюсной инсулинотерапии.

В качестве **целевых показателей контроля гликемии** рекомендовано:

- поддержание гликемии в диапазоне 4–8 ммоль/л. Для «хрупких» пациентов нижняя граница гликемии должна составлять 5 ммоль/л.

- При наличии возможности оптимальным у госпитализированных пациентов является проведение постоянного мониторинга гликемии, при этом время нахождения в пределах целевых уровней гликемии должно составлять более 70% (для «хрупких» пациентов – более 50%). Время в гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л должно составлять менее 4% (для «хрупких» пациентов – менее 1%).

- Целевой уровень HbA1c – ниже 7%. Информация о предшествующих уровнях HbA1c важна для дифференциальной диагностики между острой и хронической декомпенсацией углеводного обмена.

При госпитализации пациентов с подозрением на COVID-19 или с подтвержденной инфекцией рекомендуется определение в крови уровня Д-димера, протромбинового времени, фибриногена и развернутого анализа крови, включающего уровень тромбоцитов. Пациенты с СД имеют на фоне коронавирусной инфекции высокие риски развития гиперкоагуляционного синдрома, поэтому всем госпитализированным больным и части амбулаторных пациентов показано назначение низкомолекулярных

гепаринов (НМГ) как минимум в профилактических дозах (с учетом противопоказаний) [4]. В соответствии с последней версией временных рекомендаций Минздрава РФ по лечению пациентов с COVID-19 критерием назначения НМГ могут быть совокупные изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) и коагулограмме (повышение уровня Д-димера, протромбинового времени) или риск развития коагулопатии, который был стратифицирован по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии. При уровне Д-димеров в 3–4 раза выше верхней границы нормы на момент поступления в стационар либо его прогрессивном увеличении на фоне проводимой тромбопрофилактики, развитии тромбозов, тромбозмболии легочной артерии при отсутствии противопоказаний назначают лечебные дозы НМГ или – в случае их недоступности – нефракционированного гепарина.

Скрининг на гиперактивацию механизмов воспаления (ферритин, тромбоцитопения, высокочувствительный СРБ или СОЭ) позволяет идентифицировать пациентов, прогноз у которых можно улучшить с помощью иммуносупрессии (стероиды, иммуноглобулины, селективные ингибиторы цитокинов).

Тяжелое течение COVID-19 характеризуется прогрессированием дыхательной и полиорганной недостаточности. Рекомендуется:

- отменить все сахароснижающие препараты, кроме инсулина, который является оптимальным средством управления гликемией в критических состояниях;
- назначить непрерывное внутривенное введение инсулина короткого действия с помощью инфузомата;
- проводить контроль гликемии ежедневно при гликемии выше 13,0 ммоль/л или каждые 3 ч при гликемии ниже 13,0 ммоль/л для коррекции скорости введения инсулина, контроль содержания кетонов в моче и лактата в крови проводится 2 раза в день.

Целевая гликемия определяется тяжестью состояния пациента и течением заболевания.

У тяжелых пациентов с COVID-19 частота тромботических осложнений остается высокой даже на фоне применения антикоагулянтов в профилактической дозе, поэтому некоторыми экспертами обсуждается возможность назначения антикоагулянтов в полной, лечебной дозе. В опубликованном 4.11.2020 г. протоколе лечения COVID-19 EVMS Medical Group (Медицинская

школа Восточной Вирджинии, США) наличие респираторных симптомов, сопровождающихся гипоксией, потребностью в кислороде > 4 л/мин, считается показанием к проведению полной антикоагуляции (при отсутствии противопоказаний) с использованием эноксапарина в дозе 1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки с коррекцией дозы при клиренсе креатинина (КК) < 30 мл/мин [10]. Отмечено, что в настоящее время убедительно доказано, что высокоинтенсивная антикоагуляция снижает смертность госпитализированных пациентов с COVID-19. При КК < 15 мл/мин используется нефракционированный гепарин.

Всем пациентам обязательно продолжается гипополипидемическая терапия, в первую очередь статины, обладающие выраженным противовоспалительным действием. Есть данные, что статины могут улучшить исходы коронавирусной инфекции [8]. При отсутствии противопоказаний нельзя отменять блокаторы РААС [1, 8].

Рекомендации по ведению пациентов с СД и COVID-19 в отделении интенсивной терапии [9].

- Рекомендуется отмена всех неинсулиновых антидиабетических препаратов и перевод всех пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, на инсулин путем внутривенной инфузии.
- Своевременная диагностика новых случаев диабета.
- Выделение пациентов высокого риска: пациенты с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, удлинением интервала QT (риск аритмий).
- Адекватная гидратация. В то же время необходимо учитывать, что чрезмерная инфузия жидкости может спровоцировать развитие отека легких на фоне его вирусного повреждения.
- Контроль биомаркеров. Рекомендуется исходная оценка и контроль в динамике уровней BNP или NT-proBNP, тропонина, Д-димера, скорости клубочковой фильтрации, калия, креатинфосфокиназы.
- Управление уровнем глюкозы. Снизить вариабельность гликемии, т.к. нарушение гликемического баланса в сторону гипо- или гипергликемии может значительно ухудшить течение инфекции [5, 9].

• Тяжелые пациенты с СД, требующие дыхательной поддержки, будут получать различные виды глюкокортикостероидов (дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон), что безусловно отражается на гликемическом статусе. Такие пациенты обязательно должны получать терапию

инсулином короткого действия. Это же касается и пациентов без СД, но со значительными нарушениями гликемического профиля на фоне терапии стероидами. Необходимо проводить контроль гликемии каждые 3 ч с коррекцией скорости подачи инсулина (может потребоваться увеличение дозы инсулина в сравнении с исходной в 2–3 раза).

- Мониторинг газового состава крови, исследование уровня кетонов плазмы или мочи.

- Тщательная оценка и коррекция уровня калия плазмы, т.к. при COVID-19 часто развивается гипокалиемия, предположительно связанная с индуцированным высокими концентрациями ангиотензина 2 гиперальдостеронизмом.

- Контроль других факторов риска: применение ингибиторов РААС, статинов, соответствующая антикоагулянтная терапия.

Литература

1. Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы. Артериальная гипертензия. 2020; 26(3):304–311. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311

2. Бова А. А. и соавт. Кардиоваскулярные риски у пациентов с сахарным диабетом: современные возможности улучшения прогноза: Руководство для врачей / А. А. Бова [и др.]. – Минск: НикитаГрафиксПлюс. – 2020. – 188 с.

3. Гавриленко Л., Кожанова И., Романова И. Лекарственная терапия COVID-19 с точки зрения доказательной медицины / Медицинский вестник // № 46 (12 ноября 2020 г.). – С. 4–5.

4. Гриневич В. Б. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4). – С. 135–172.

5. Климонтов В. В., Мякина Н. Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки ка-

чества гликемического контроля и риска осложнений / Сахарный диабет. 2014: (2). – С. 76–82.

При выписке пациентов из стационара:

1. Необходимо предусмотреть обеспечение пациентов препаратами инсулина на время самоизоляции.

2. Через 2 недели в случае полной реконвалесценции пациента возможно возобновление приема метформина, аргПП1, ИНГЛТ2 с отменой инсулина.

3. Продолжение антикоагулянтов до полного выздоровления.

Настоящие рекомендации суммируют клинический опыт специалистов многих стран, приобретенный в условиях пандемии COVID-19. Ожидаются результаты рандомизированных клинических исследований, которые позволят определить наиболее эффективную стратегию терапии различных категорий пациентов с сахарным диабетом в контексте инфекции COVID-19.

чества гликемического контроля и риска осложнений / Сахарный диабет. 2014: (2). – С. 76–82.

6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Временные методические рекомендации МЗ РФ Версия 9 (26.10.2020). – 166 с.

7. Kang Yu. et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19 / Heart 2020. PMID: 32354800

8. Mandeep R. Mehra et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy in Covid-19 / The New England Journal of Medicine 2020; 382:e102 doi:10.1056/NEJMoa2007621

9. Mortensen et al. Pneumonia. Hypoglycemia. Mortality / Am J Med Sci 2010; 339(3). – P. 239–243.1

10. Stefan R Bornstein, Francesco Rubino, Kamlesh Khunt et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 / Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8. – P. 546–50.

11. W. Yang et al. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials / Diabetes Metab Res Rev 2016; 32. – P. 391–404.

References

1. Babenko A. Yu., Laevskaya M. Yu. Saharnyj diabet i COVID 19. Kak oni svyazany? Sovremennye strategii bor'by. Arterial'naya gipertenziya. 2020; 26(3):304–311. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311

2. Bova A. A. i soavt. Kardiovaskulyarnye riski u pacientov s saharnym diabetom: sovremennye vozmozhnosti uluchsheniya prognoza: Rukovodstvo dlya vrachej / A. A. Bova [i dr.]. – Minsk: NikitaGrafiksPlyus. – 2020. – 188 s.

3. Gavrilenko L., Kozhanova I., Romanova I. Lekarstvennaya terapiya COVID-19 s tochki zreniya dokazatel'noj mediciny / Medicinskij vestnik // № 46 (12 noyabrya 2020 g.). – S. 4–5.

4. Grinevich V. B. i dr. Osobennosti vedeniya komorbidnyh pacientov v period pandemii novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Nacional'nyj Konsensus 2020 / Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2020;19(4). – S. 135–172.

5. Klimontov V. V., Myakina N. E. Variabel'nost' glikemii pri saharnom diabete: instrument dlya ocenki kachestva

glikemicheskogo kontrolya i riska oslozhenij / Saharnyj diabet. 2014: (2). – S. 76–82.

6. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) / Vremennye metodicheskie rekomendacii MZ RF Versiya 9 (26.10.2020). – 166 s.

7. Kang Yu. et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19 / Heart 2020. PMID: 32354800

8. Mandeep R. Mehra et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy in Covid-19 / The New England Journal of Medicine 2020; 382:e102 doi:10.1056/NEJMoa2007621

9. Mortensen et al. Pneumonia. Hypoglycemia. Mortality / Am J Med Sci 2010; 339(3). – P. 239–243.1

10. Stefan R Bornstein, Francesco Rubino, Kamlesh Khunt et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 / Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8. – P. 546–50.

11. W. Yang et al. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials / Diabetes Metab Res Rev 2016; 32. – P. 391–404.

Поступила 09.12.2021 г.