

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С COVID-19: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© Т.Л. Каронова, А.А. Михайлова*, Д.И. Лагутина, О.М. Воробьева, Д.О. Григорьева, К.А. Стерхова, В.А. Малько, А.Г. Михеева, А.Т. Черникова, Л.Б. Митрофанова, Е.В. Шляхто

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Накапливается все больше данных о декомпенсации ранее известных нарушений углеводного обмена (НУО), а также впервые выявленной гипергликемии в остром периоде COVID-19, однако механизмы развития НУО в постковидном периоде до конца не ясны.

ЦЕЛЬ. Уточнить встречаемость НУО в постковидном периоде у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени, без ранее известных НУО, а также оценить экспрессию белков SARS-CoV-2 и его трансмембранных переносчиков ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) и дипептидилпептидазы-4 (DPP4) в эндокринной части поджелудочной железы у больных COVID-19 в острый период заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы клинико-anamnestические данные 187 больных в острый период COVID-19, из них в постковидном периоде обследован 141 пациент без ранее установленного диагноза сахарного диабета (СД). В постковидном периоде у всех участников оценены антропометрические данные, определены уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы крови натощак, у 106 больных определен уровень инсулина и рассчитан индекс инсулинорезистентности HOMA-IR. Для гистологического исследования отобраны фрагменты поджелудочной железы 20 пациентов с летальным исходом. Иммуногистохимическое исследование выполнено с антителами к SARS-CoV-2, ACE2, DPP4, а также проведена иммунофлуоресцентная микроскопия с двойной меткой (инсулин-SARS-CoV-2, инсулин-ACE2, инсулин-DPP4).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 9 (6,3%) из 141 больного в постковидном периоде показатели HbA1c или уровня глюкозы плазмы натощак соответствовали критериям СД, у 38 (26,9%) — были выше нормальных значений (ВОЗ), а при использовании критериев ADA количество больных с НУО составило 84 (59,6%). Больные с НУО в постковидном периоде, по сравнению с больными с нормальным уровнем гликемии, имели больший индекс массы тела (ИМТ), индекс HOMA-IR ($p=0,001$), который превышал значение 2,7 только у 40,4% человек. Больные с НУО имели более высокий уровень С-реактивного белка ($p=0,007$), максимальный уровень глюкозы ($p=0,019$) в остром периоде заболевания. Выявлена положительная корреляционная связь ИМТ с индексом HOMA-IR ($p<0,001$; $r=0,389$) в остром и постковидном ($p<0,001$; $r=0,412$) периодах, а также с уровнем HbA1c ($p=0,004$, $r=0,242$).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования показали экспрессию белков SARS-CoV-2 в 1,85% [0–15,4] и 11,1% [5,3–14,8] клеток островков Лангерганса у больных, умерших во вторую и третью волны соответственно. Экспрессия ACE2, DPP4 в островках Лангерганса не превышала 0,4% [0–1,7] и 0,5% [0–0,8] клеток соответственно. Выявлена ко-локализация SARS-CoV-2, ACE2, DPP4 с инсулином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. НУО в постковидном периоде может быть обусловлено прямым цитотоксическим действием SARS-CoV-2, глюкозотоксичностью и повышением инсулинорезистентности на фоне острого инфекционного процесса и его комплексной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2; DPP4; ACE2; постковидный период; нарушения углеводного обмена; HOMA-IR

GLUCOSE METABOLISM DISORDERS ASSOCIATED WITH COVID-19: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL STUDY

© Tatiana L. Karonova, Arina A. Mikhailova, Daria I. Lagutina, Olga M. Vorobeva, Daria O. Grigoreva, Ksenia A. Sterkhova, Valeriya A. Malko, Anna G. Mikheeva, Alyona T. Chernikova, Lubov B. Mitrofanova, Evgeny V. Shlyakhto

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND. Glucose metabolism disorders (GMD) were detected both in acute and in post-COVID, however, its pathogenic aspects remain unclear.

AIM. To analyze the occurrence of GMD in post-COVID patients who have had moderate and severe COVID-19 without previously known GMD disorders, and evaluate expression of SARS-CoV-2 proteins and its entry factors in pancreas in acute COVID-19.

METHODS. Among 187 hospitalized patients with confirmed COVID-19 141 patients without previously diagnosed GMD underwent follow-up post-COVID visits. The examination for all patients included anthropometric measurement with calculation of BMI, level of HbA1c and fasting plasma glucose, for 106 patients level of insulin and HOMA-IR index was analyzed. For histological examination, pancreas fragments of 20 patients with fatal outcome were selected. Immunohistochemical

study was performed with antibodies to SARS-CoV-2, ACE2, DPP4, as well as double-labeled immunofluorescence microscopy (insulin-SARS-CoV-2, insulin-ACE2, insulin-DPP4).

RESULTS. Among 141 patients in post-COVID period, 9 (6.3%) had HbA1c or fasting plasma glucose levels that met criteria for diabetes mellitus, 38 (26.9%) — exceeded normal values (WHO), and 84 (59.6%) had GMD according to criteria of the ADA. In post-COVID, patients with GMD had a higher BMI and HOMA-IR index ($p=0.001$) compared to patients with normal glycemic levels. Only 40.4% of people had HOMA-IR index above 2.7. Patients with GMD had higher level of CRP ($p=0.007$) and a maximum glucose level ($p=0.019$) in the acute period. Positive relationship was found between BMI and HOMA index both in acute ($p<0.001$; $r=0.389$) and post-COVID ($p<0.001$; $r=0.412$) periods, as well as the level of HbA1c in acute period ($p=0.019$, $r=0.202$) and in post-COVID ($p=0.004$, $r=0.242$).

Histological and immunohistochemical studies showed the expression of SARS-CoV-2 proteins in 1.85% [0–15.4] and 11.1% [5.3–14.8] cells of the Langerhans islets in patients who died on the second and third waves, respectively. The expression of ACE2 and DPP4 in the islets of Langerhans did not exceed 0.4% [0–1.7] and 0.5% [0–0.8] of cells, respectively. Double-labeled immunofluorescence microscopy showed co-localization of SARS-CoV-2, ACE2, DPP4 with insulin.

CONCLUSION. Post-COVID Glucose metabolism disorders may be explained by direct cytotoxic effect of SARS-COV-2, increased glucose toxicity and insulin resistance because of the acute infection and its complex therapy.

KEYWORDS: COVID-19: SARS-CoV-2: DPP4: ACE2: post-COVID: glucose metabolism disorders: HOMA-IR.

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 представляет собой высококонтагиозное вирусное заболевание, возбудителем которого является РНК-вирус SARS-CoV-2 [1]. В дополнение к известной роли данного вируса в поражении дыхательной системы, известно и о COVID-19-ассоциированном повреждении эндокринных органов, включая островки Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) [2]. Однако патогенетические аспекты повреждения эндокринной части ПЖ в остром периоде COVID-19 остаются до конца неясными. Помимо описанного в литературе опосредованного цитокинового повреждения, а также нарушений, связанных с применением стероидов, рассматривается и возможное прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на эндокринный аппарат ПЖ [3, 4].

В то же время, говоря о потенциальной интернализации вирусом эндокринной части ПЖ, описана идентификация SARS-CoV-2 методами иммуногистохимии, электронной микроскопии, а также гибридизации *in situ* [4,5]. Дополнительно была показана способность SARS-CoV-2 к инфицированию α - и β -клеток ПЖ, полученных из плюрипотентных стволовых клеток в ходе экспериментальных исследований [6].

Еще в 2003 г., в период вспышки тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV, была обнаружена тропность вирусов Coronaviridae к островкам Лангерганса [7]. В качестве основных входных ворот вируса рассматриваются различные мембранные белки-переносчики, среди которых ключевая роль в литературе отводится ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2). На сегодняшний день в научном сообществе нет окончательной позиции относительно экспрессии ACE2 в эндокринной части ПЖ. Так, по данным некоторых авторов, данный белок представлен как в экзокринной, так и в эндокринной части ПЖ [8], а D. Fignani и соавт. показали, что экспрессия ACE2 в большей степени характерна для β -клеток ПЖ, чем для остальных клеток островков Лангерганса [9]. Несмотря на отсутствие экспрессии ACE2 в эндокринной части ПЖ по данным других исследователей [10], было выдвинуто предположение, что низкая экспрессия ACE2 в β -клетках ПЖ не исключает их потенциального инфицирования SARS-CoV-2, так как может объясняться высокой синтетической функцией

β -клеток [11]. Дополнительно, ACE2 также был выделен в перипитках сосудов ПЖ, что позволяет предположить локальное воспаление и ишемическое повреждение островков Лангерганса вследствие поражения микроциркуляторного русла [9]. Еще одним механизмом повреждения эндокринной части ПЖ, ассоциированным с ACE2, может быть снижение преобразования ангиотензина 2 в ангиотензин 1, что ведет к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и, как следствие, апоптозу клетки [12].

Интерес представляет и другой мембранный рецептор, известный в качестве входных ворот для вируса, а именно дипептидилпептидаза-4 (DPP4) [13]. Учитывая роль данного рецептора в метаболических путях, регулирующих как воспаление, так и гомеостаз глюкозы, D.J. Drucker рассматривает DPP4 в качестве связующего патофизиологического звена между COVID-19 и сахарным диабетом (СД) 2 типа [14]. Дополнительно, по данным C. Steenblock и соавт., данный рецептор обнаружен как в эндокринной, так и в экзокринной части ПЖ, в том числе в ACE2-негативных клетках с идентифицированным SARS-CoV-2 [11].

С точки зрения клинических проявлений накапливается все больше данных о декомпенсации ранее известных нарушений углеводного обмена (НУО), а также впервые выявленной гипергликемии в остром периоде заболевания, вызванного как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2 [15, 16]. Несмотря на факт, что у большинства больных нарушение метаболизма глюкозы после атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, носило обратимый характер, у части пациентов, включенных в проспективное исследование с периодом наблюдения в 12 лет, было отмечено 4-кратное повышение риска СД [16]. Пандемия COVID-19, по данным метаанализа, а также когортных исследований, также характеризуется повышенным риском развития СД в отдаленном периоде, что может рассматриваться как проявление постковидного синдрома [17–19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить встречаемость НУО в постковидном периоде у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени, без ранее диагностированных НУО, а также

оценить экспрессию белков SARS-CoV-2 и его трансмембранных переносчиков ACE2 и DPP4 в эндокринной части ПЖ у больных COVID-19 в острый период заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

В исследование включены больные, соответствующие критериям включения, госпитализированные для стационарного лечения в инфекционный стационар ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) по поводу COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести в период с ноября 2020 г. по август 2021 г.

Дизайн исследования

Проведенное исследование состоит из двух частей (клинической и морфологической). Первая часть исследования представляет собой одноцентровое продольное проспективное исследование с включением больных в острый период COVID-19 средней и тяжелой степени с целью уточнения развития НУО в постковидном периоде у лиц, ранее не имевших СД и предиабета. Конечной точкой исследования являлось развитие НУО через 6–18 мес от момента перенесенного COVID-19.

Вторая часть является морфологическим исследованием с оценкой характера повреждения эндокринной части ПЖ в острый период COVID-19 у умерших больных.

Критерии соответствия в клинической части исследования

Пациенты с диагнозом COVID-19, подтвержденным по данным мультиспиральной компьютерной томографии и методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Критерии исключения: указания в анамнезе на наличие НУО до госпитализации в инфекционный стационар с COVID-19, тяжелые соматические заболевания, а также беременность и лактация.

Клиническая часть исследования

Из 187 больных COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар с известными анамнестическими, клиническими и лабораторными данными, в проспективное наблюдение были включены 141 пациент без указаний на наличие НУО в анамнезе на момент госпитализации. Повторное обследование больных проведено через 6–18 мес от момента госпитализации больных в инфекционный стационар.

Исходное обследование являлось стандартным для госпитализированного больного. Дополнительно после подписания информированного согласия были собраны образцы сыворотки и плазмы крови.

Обследование в динамике включало антропометрическое исследование: измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$) = вес (кг) / рост² (м²). За прибавку массы тела в постковидном периоде принято увеличение показателя, более или равное 5% от исходного. Для оценки состояния углеводного обмена у всех участников был определен уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровень глюкозы плазмы крови натощак. Для оценки функции бета-клеток и инсулинорезистентности у 106 больных

был определен уровень инсулина плазмы крови, произведен перевод единиц измерения инсулина из пмоль/л в мкЕд/мл ($1 \text{ пмоль}/\text{л} \times 0,138 = 1 \text{ мкЕд}/\text{л}$) и рассчитан индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{уровень базального инсулина (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)}] / 22,5.$$

Наличие отклонений показателей углеводного обмена от нормальных значений оценивалось в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999–2013 гг.), а также с критериями Американской диабетологической ассоциации (АДА, 2020).

Уровни С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, базального инсулина измерялись на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas e411 Roche (Швейцария), референсные диапазоны: 0–5 мг/л, 133–225 Ед/л, 15–150 нг/мл, 17,8–173,0 ммоль/л соответственно.

Уровень HbA_{1c} измерялся на анализаторе для определения HbA_{1c} D-10 (BIO-RAD, Франция), референсные диапазоны (<6,0%).

Для всех пациентов была рассчитана суммарная доза глюкокортикостероидов (ГКС) за время госпитализации. Расчет эквивалентной дексаметазону дозы ГКС выполнен с помощью программного обеспечения Steroid Conversation Calculator [<https://www.mdcalc.com/calc/2040/steroid-conversion-calculator>].

Морфологическая часть исследования

Был исследован секционный материал 197 пациентов, умерших во время госпитализации в инфекционном стационаре, с подтвержденным диагнозом COVID-19 по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Разделение на волны заболеваемости проводилось в соответствии с датами госпитализации.

Секвенирование образцов для определения штамма вируса было проведено в ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева»: 2-я волна — B.1.397 B.1.317; Alpha VOC (B.1.1.7) и AT.1 lineage; 3-я волна — B.1.617.2 lineage (Delta VOC).

При гистологическом исследовании ткани ПЖ были оценены следующие показатели: степень аутолиза, липоматоза и фиброза, наличие воспалительного инфильтрата, некроза, отложений в островках, расширенных протоков, белковых масс в протоках, размер островков и степень ядерного полиморфизма.

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования были отобраны 20 пациентов (10 пациентов, проходивших лечение во 2-ю волну и 10 — в 3-ю). Антитела к SARS-Cov-2 spike protein (GeneTex, USA, кроличьи), DPP4 (Affinity Biosciences, Australia, кроличьи), ACE2 (Affinity Biosciences, Australia, кроличьи) и инсулину (Abcam, United Kingdom, мышьиные) были использованы для проведения ИГХ. Для оцифровки изображения и морфометрии использовалась программа Aperio ImageScope 12.3.3. Для иммунофлуоресцентной микроскопии с двойной меткой использовались сочетания антител инсулин-SARS-Cov-2 spike protein, инсулин-DPP4 и инсулин-ACE2. Для флуоресцентной микроскопии и получения микрофотографий использовался микроскоп Leica DM4000B.

Статистический анализ

Для статистического анализа данных морфологического исследования использовалась программа Statistica v10. Статистическая обработка результатов клинической части исследования осуществлялась с использованием программы Jamovi, version 2.3.2 (Jamovi project, 2022, Сидней, Австралия). Данные представлены медианой и интерквартильным размахом (Ме [Q1; Q3]). Для определения значимости различий между двумя независимыми группами использовался U-критерий Манна-Уитни для количественных признаков и χ^2 для качественных признаков. При проведении корреляционного анализа применялся коэффициент корреляции Спирмена. Уровень значимости был установлен на уровне $p^2 < 0,05$.

Этическая экспертиза

На момент госпитализации пациенты подписывали информированное согласие для проведения дополнительного обследования, которое было одобрено локальным этическим комитетом (Выписка № 1011-20-02С из протокола заседания ЛЭК № 0212-22 от 30.11.2020 г.).

Дополнительное соглашение для проведения проспективной части исследования одобрено этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (Выписка № 200212-22 из протокола заседания ЛЭК № 0212-22 от 26.12. 2022 г.).

Морфологическая часть исследования выполнялась из материала больных, находившихся на стационарном лечении с диагнозом COVID-19, чья госпитализация закончилась летальным исходом. На момент госпитализации все пациенты подписывали стандартное информированное согласие на обследование и лечение в стационаре.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 187 больных, проходивших лечение в инфекционном стационаре по поводу COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, оценены клинические, лабораторные и инструментальные данные. Из 187 пациентов у 141 человека не было НУО в анамнезе. Исходная характеристика больных, включенных в дальнейшее проспективное исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных в остром периоде COVID-19 (n=141)

Параметры	Значения
Пол ж., n (%)	77 (54,6)
Возраст, лет	57 [49; 67]
ГБ, n (%)	83 (61,9)
ИБС, n (%)	17 (12,6)
ИМТ, кг/м ²	28,2 [25,4; 31,1]
Норма	34 (24,1)
Избыточная масса тела	57 (40,4)
Ожирение:	50 (35,5)
1-й степени	37 (74,0)
2-й степени	12 (24,0)
3-й степени	1 (2,0)
Максимальный уровень глюкозы при случайном определении во время госпитализации, ммоль/л	8,9 [6,89; 11,2]
Уровень гликемии выше 11,1 ммоль/л при случайном определении во время госпитализации, n (%)	38 (27,0)
Максимальный уровень СРБ во время госпитализации, мг/л	54,3 [25,3; 113]
Максимальный уровень ферритина во время госпитализации, нг/мл	645 [281; 1123]
Максимальный уровень ЛДГ во время госпитализации, Ед/л	317 [258; 451]
Терапия ГКС, n (%)	133 (94,3)
Суммарная доза ГКС за время госпитализации*, мг	197 [121; 325]
Терапия МАБ, n (%)	35 (27,6)
Процент поражения по КТ, %	30 [20; 45]
Степень по КТ, n (%)	
0	2 (1,4)
1	49 (34,8)
2	68 (48,2)
3	17 (12,1)
4	5 (3,5)
Койко-дни, дни	14 [12; 17]
Лечение в ОА и Р, n (%)	5 (3,7)

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ—индекс массы тела; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ГКС — глюкокортикостероиды; * — доза ГКС представлена в перерасчете на дексаметазон; КТ — компьютерная томография; ОА и Р — отделение анестезиологии и реанимации; МАБ — препараты моноклональных антител.

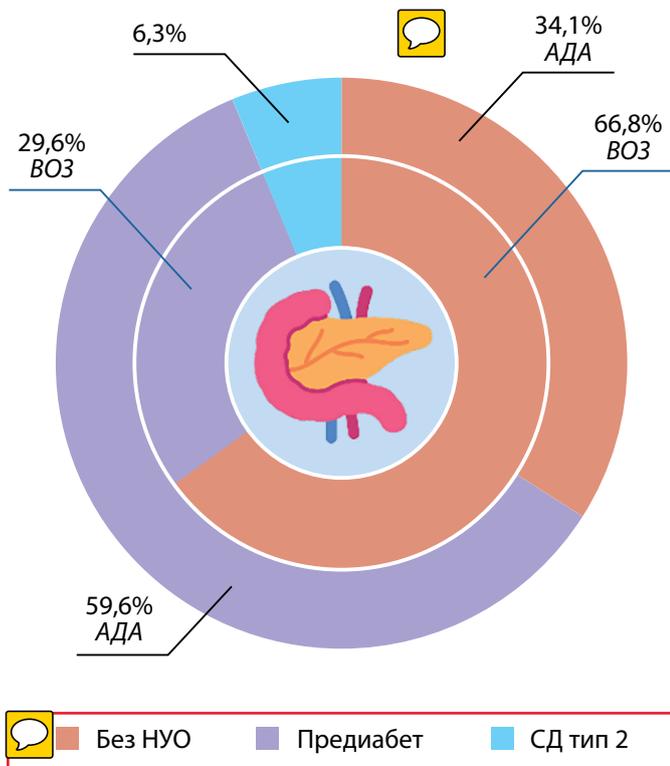


Рисунок 1. Характеристика нарушений углеводного обмена, выявленных в постковидном периоде у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; АДА — Американская диабетическая ассоциация; НУО — нарушения углеводного обмена; СД — сахарный диабет; розовый цвет на графике — пациенты без НУО; голубой цвет на графике — уровень глюкозы плазмы крови или уровень гликированного гемоглобина соответствуют критериям СД; фиолетовый цвет на графике — отклонение от нормальных показателей углеводного обмена.

В постковидном периоде в интервале от 6 до 18 мес после перенесенного COVID-19 (медиана визита составила 7 [6; 10] мес) был обследован 141 больной без указаний в анамнезе на НУО при поступлении в инфекционный стационар. По результатам обследования в постковидном периоде повышение уровня HbA_{1c} более 6,5% было выявлено у 7 больных (4,9%), уровень глюкозы плазмы крови натощак, равный и превышающий 7,0 ммоль/л, был обнаружен еще у 2 обследованных (1,4%). У 38 (29,6%) больных уровень гликемии и/или HbA_{1c} отклонялся от нормальных значений согласно критериям ВОЗ. Вместе с тем при использовании критериев АДА количество больных с НУО в виде предиабета было значимо больше и составило 84 (59,6%) человека. Данные о НУО в постковидном периоде представлены на рис. 1.

Результаты обследования больных в постковидном периоде представлены в табл. 2. Для сравнительного анализа в соответствии с критериями ВОЗ пациенты разделены на группы «Больные с НУО» и «Больные без НУО».

Как видно из представленных данных, больные с НУО были старше ($p=0,024$), чем больные с нормальным уровнем гликемии. Также среди этих больных чаще встречалась артериальная гипертензия ($p<0,001$). В постковидном периоде больные с НУО имели больший ИМТ по сравнению с больными без НУО, который соответственно составил 29,8 [26,3; 33,4] и 27,9 [25,7; 31,0] кг/м², однако по встречаемости ожирения и избыточной массы тела больные не отличались ($p=0,105$). У 60 больных (42,5%) выявлена прибавка массы тела, в том числе прибавка массы тела на 5% и более была установлена у 31 (22,0%) пациента. Однако количество лиц со значимой прибавкой массы тела не отличалось в исследуемых группах.

Таблица 2. Характеристика больных с нарушениями углеводного обмена и больных без них в постковидном периоде

Параметры	Больные с НУО (n=47)	Больные без НУО (n=94)	P
Пол ж, n (%)	27 (57,4)	50 (53,1)	0,215
Возраст, лет	60 [52; 65]	56 [47; 65]	0,024
ГБ, n (%)	37 (78,7)	46 (48,9)	<0,001
ИБС, n (%)	8 (17,0)	9 (9,6)	0,173
ИМТ, кг/м ²	29,8 [26,3; 33,4]	27,9 [25,7; 31,0]	0,048
ИМТ, кг/м ² , n (%)			
Норма	6 (12,8)	22 (23,4)	
Избыточная масса тела	18 (38,3)	42 (44,7)	
Ожирение:	23 (48,9)	30 (31,9)	0,105
1-й степени	16 (34,0)	24 (25,5)	
2-й степени	6 (12,8)	6 (6,4)	
3-й степени	1 (2,1)	0 (0)	
Прибавка массы тела более 5%, n (%)	11 (23,4)	20 (21,2)	0,774
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,2 [5,7; 6,6]	5,2 [4,9; 5,6]	<0,001
HbA_{1c} , %	6,0 [5,7; 6,3]	5,6 [5,4; 5,8]	<0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	10,9 [8,9; 15,9]	9,5 [6,1; 14,3]	0,042
НОМА-IR	2,98 [2,28; 3,91]	1,94 [1,42; 2,92]	0,001
НОМА-IR $\geq 2,7$, n (%)	19 (40,4)	22 (23,4)	0,012

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance.

При оценке лабораторных параметров были выявлены различия по уровню базального инсулина ($p=0,042$) и значению индекса HOMA-IR ($p=0,012$) между группами. Значения индекса HOMA-IR у больных с НУО и пациентов с нормальным уровнем гликемии представлены на рис. 2. Необходимо отметить, что среди больных с НУО у 19 человек в постковидном периоде выявлено повышение индекса HOMA-IR, более или равное 2,7, что достоверно чаще встречалось по сравнению с лицами с нормальным уровнем глюкозы ($p=0,012$).

С учетом выявленных в постковидном периоде НУО, дополнительно был проведен анализ течения острого периода COVID-19 для данных больных (табл. 3).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, в остром периоде COVID-19 пациенты не различались по ИМТ ($p=0,124$). В то же время, при сопоставлении данных лабораторного исследования больных в остром периоде COVID-19, у больных с НУО был выше уровень СРБ ($p=0,007$), однако значения концентраций других острофазных белков были одинаковы ($p>0,05$). Необходимо отметить, что больные

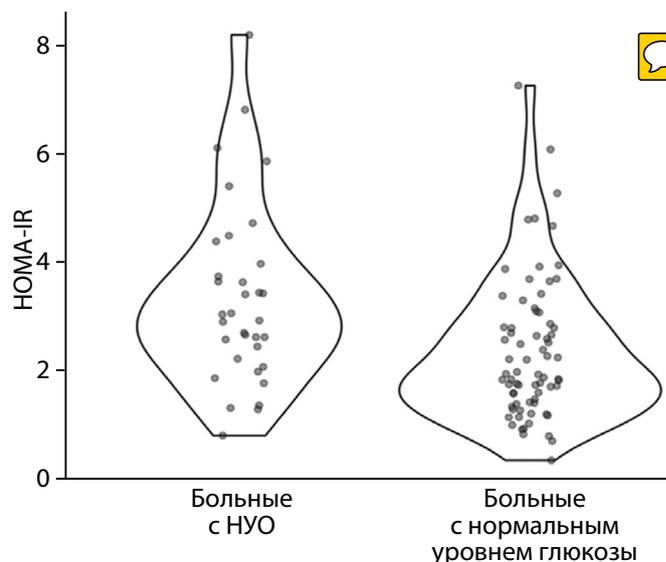


Рисунок 2. Значение индекса HOMA-IR у больных с нарушениями углеводного обмена и пациентов с нормальным уровнем глюкозы плазмы крови.

Примечание: НУО — нарушения углеводного обмена; HOMA-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance.

Таблица 3. Сравнительная характеристика острого периода COVID-19 больных с нарушениями углеводного обмена и больных без них, выявленных в постковидном периоде.

Параметры	Больные с НУО (n=47)	Больные без НУО (n=94)	p
ИМТ, кг/м ²	28,4 [26,1; 32,7]	27,9 [24,9; 30,6]	0,124
ИМТ, кг/м ² , n (%)			
Норма	9 (19,1)	26 (27,6)	
Избыточная масса тела	18 (38,3)	39 (41,5)	
Ожирение:	20 (42,6)	29 (30,9)	0,328
1-й степени	13 (27,7)	23 (24,5)	
2-й степени	6 (12,8)	6 (6,4)	
3-й степени	1 (2,1)	0 (0)	
Максимальный уровень глюкозы при случайном определении во время госпитализации, ммоль/л	10,0 [7,8; 12,9]	8,4 [6,6; 10,8]	0,019
Уровень гликемии выше 11,0 ммоль/л при случайном определении во время госпитализации, n (%)	18 (38,2)	20 (21,2)	0,032
СРБ, мг/л	92,2 [40,4; 135]	44,2 [23,2; 103]	0,007
Ферритин, нг/мл	634 [205; 874]	424 [263; 700]	0,448
ЛДГ, Ед/л	262 [209; 359]	231 [201; 289]	0,110
Получали инсулин, n (%)	13 (27,6)	20 (21,2)	0,335
Получали МАБы, n (%)	11 (23,4)	24 (25,5)	0,725
Получали ГКС, n (%)	41 (87,2)	80 (85,1)	0,606
Суммарная доза*, мг	157 [94; 277]	231 [131; 350]	0,075
Процент поражения по КТ, %	30 [21; 45]	32 [20; 45]	0,950
Степень по КТ, n (%)			
0	1 (2,1)	1 (1,1)	
1	17 (36,2)	32 (34,0)	
2	21 (44,7)	47 (50,0)	0,845
3	7 (14,9)	10 (10,6)	
4	1 (2,1)	4 (4,3)	
Койко-дни, дни	15 [12; 16]	14 [12; 18]	0,814

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МАБы — препараты моноклональных антител; ГКС — глюкокортикостероиды; * — доза ГКС представлена в перерасчете на дексаметазон; КТ — компьютерная томография.

были сопоставимы по степени поражения легочной ткани и длительности госпитализации, а также суммарной дозе ГКС, полученной за время госпитализации ($p=0,075$).

Анализ уровня гликемии во время госпитализации позволил выявить более высокие максимальные значения концентрации глюкозы в плазме крови при случайном определении у больных с НУО по сравнению с больными с нормальным уровнем глюкозы в постковидном периоде: 10,0 [7,8; 12,9] ммоль/л и 8,4 [6,6; 10,8] ммоль/л ($p=0,019$) соответственно и более частую встречаемость гликемии выше 11,1 ммоль/л при случайном определении, чем у больных без НУО ($p=0,032$). При анализе терапии не было выявлено различий в дозах ГКС, получаемых больными за время госпитализации ($p=0,075$).

По результатам корреляционного анализа выявлена положительная связь между значением индекса НОМА-IR и ИМТ у больных как в остром ($p<0,001$; $r=0,389$), так и в постковидном периоде ($r=0,412$; $p<0,001$). Уровень HbA_{1c} положительно коррелировал со значением ИМТ как в остром периоде COVID-19 ($p=0,019$, $r=0,202$), так и в постковидном периоде ($r=0,242$; $p=0,004$).

Результаты морфологического исследования

Медиана возраста умерших больных составила 73 [65; 82] года, среди исследуемой группы 86 были мужчинами (43,7%). При гистологическом исследовании ткани ПЖ у 43 пациентов выявлены признаки хронического панкреатита, вне обострения.

Получены отличия по частоте некроза ПЖ у пациентов, умерших во 2-ю и 3-ю волну госпитализации: фокусы некроза были выявлены у 6 из 129 пациентов 2-й волны (4,7%) и 8 из 81 пациента 3 волны (9,9%). Белковое содержание в протоках ПЖ было обнаружено у 16 из 129 пациентов 2-й волны (12,4%) и 17 из 81 пациента 3-й волны (21%). Расширенные протоки выявлены у 23 из 129 пациентов 2-й волны (17,8%) и 16 из 81 пациента 3-й волны (19,8%).

Выявлена положительная корреляционная связь между возрастом пациента и степенью липоматоза, фиброза, суммарного показателя липоматоза и фиброза, а также степени хронического повреждения. Таким образом, липоматоз являлся не столько специфическим показателем альтерации ПЖ, сколько показателем дегенеративно-дистрофического процесса, прогрессирующего с возрастом.

При ИГХ-исследовании ткани ПЖ выявлено окрашивание клеток островков Лангерганса антителами к SARS-CoV-2 spike protein, DPP4 и ACE2. Доля к SARS-CoV-2 spike protein позитивных клеток островков Лангерганса пациентов 2-й волны составила 1,85 [0–15,4]%, 3-й волны — 11,1 [5,3–14,8]%. Доля ACE2 позитивных клеток островков Лангерганса пациентов 2-й волны: 0,4 [0–1,7]%, 3-й волны — 0%. Доля DPP4 позитивных клеток островков Лангерганса пациентов 2-й волны: 0,5 [0–0,8]%, 3-й волны — 0 [0–0,4] (рис. 3). При сравнении значений не выявлено значимых различий в экспрессии SARS-CoV-2 spike protein, DPP4 и ACE2 между пациентами 2-й и 3-й волн. Экспрессия SARS-CoV-2 spike protein, DPP4 и ACE2 в экзокринной части ПЖ в среднем не превышала 1% клеток.

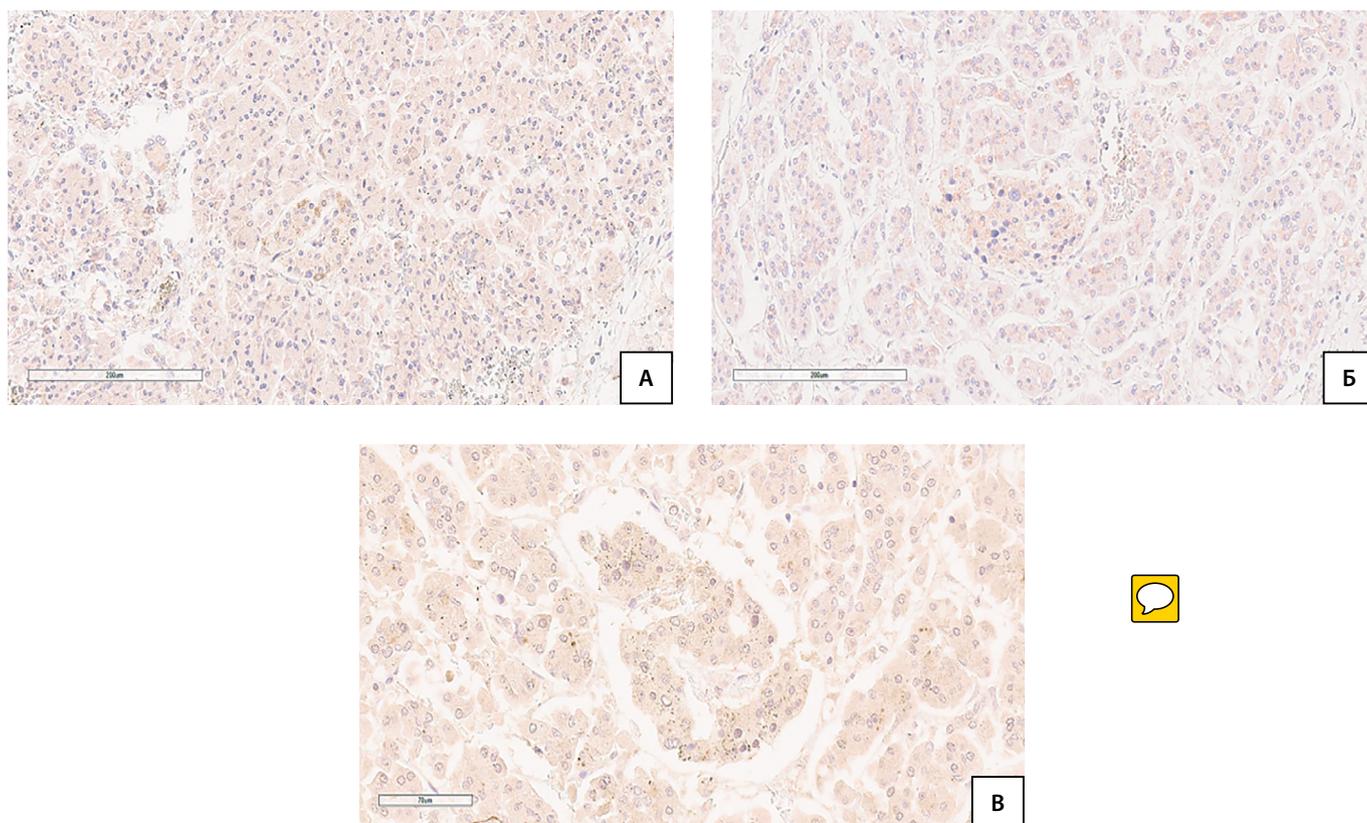


Рисунок 3. А) Цитоплазматическое окрашивание клеток эндокринной части поджелудочной железы SARS-CoV-2 spike protein; Б) цитоплазматическое мелкогранулярное окрашивание эндокринной части поджелудочной железы ACE2; В) цитоплазматическое мелкогранулярное окрашивание эндокринной части поджелудочной железы DPP4

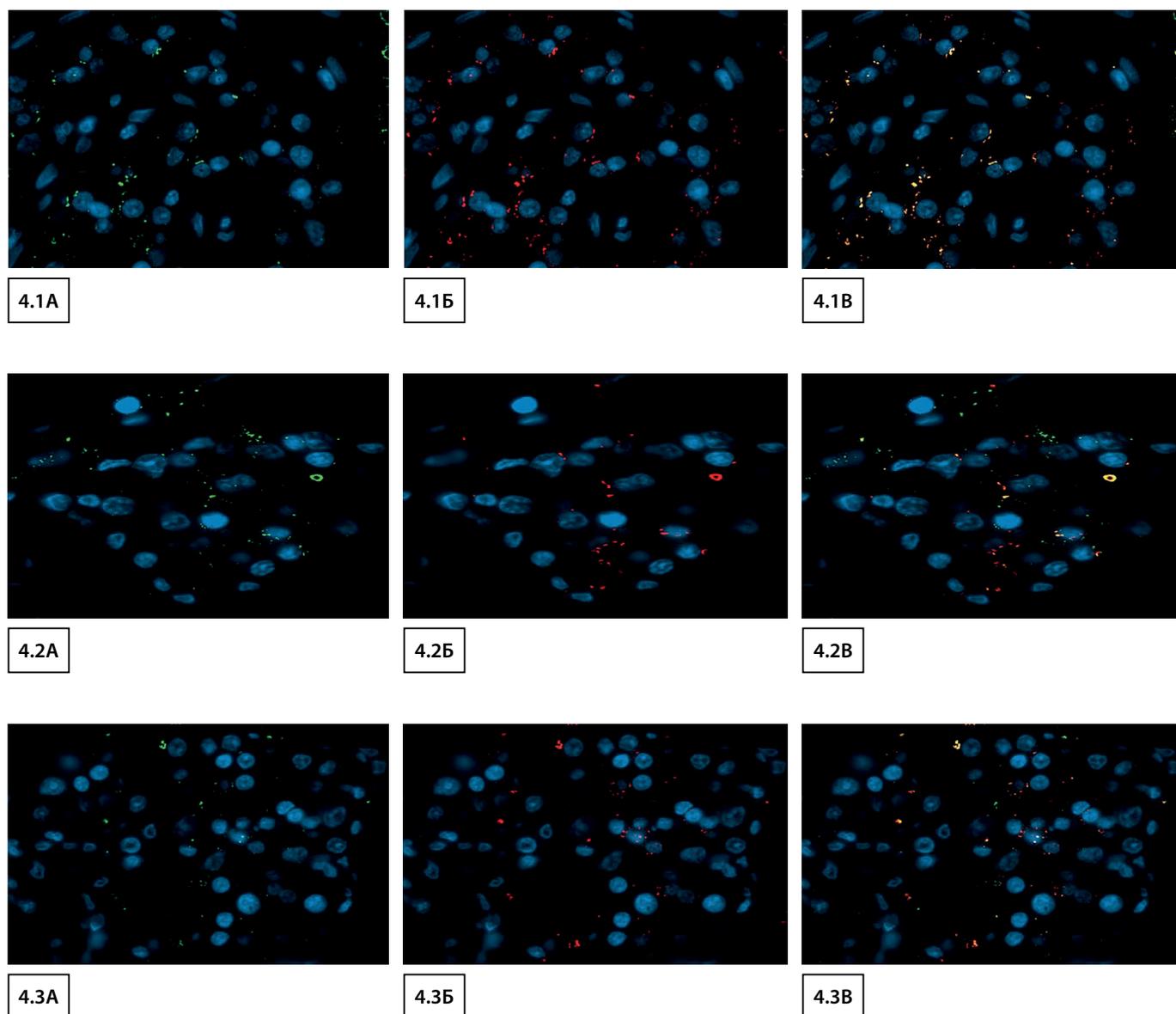


Рисунок 4. Флуоресцентная микроскопия с двойной меткой, увеличение $\times 680$:

- 4.1 Экспрессия SARS-CoV-2 spike protein в эндокринной части поджелудочной железы: А) зеленый сигнал — распределение антитела SARS-CoV-2 spike protein; Б) красный сигнал — распределение антитела к инсулину; В) желтый сигнал — ко-локализация SARS-CoV-2 и инсулина.
- 4.2. Экспрессия DPP4 в эндокринной части поджелудочной железы: А) зеленый сигнал — распределение антитела ACE2; Б) красный сигнал — распределение антитела к инсулину; В) желтый сигнал — ко-локализация ACE2 и инсулина.
- 4.3. Экспрессия SARS-CoV-2 spike protein, DPP4 и ACE2 в эндокринной части поджелудочной железы: А) зеленый сигнал — распределение антитела DPP4; Б) красный сигнал — распределение антитела к инсулину; В) желтый сигнал — ко-локализация DPP4 и инсулина.

Дополнительно, произведено иммунофлуоресцентное исследование с двойной меткой, результаты которого позволили выявить ко-локализацию инсулина-SARS-CoV-2 spike protein, инсулина-DPP4 и инсулина-ACE2 (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день накоплено и систематизировано большое количество данных, отражающих повышение риска и встречаемости НУО в постковидном периоде. Так, по данным метаанализа Т. Zhang и соавт., включившего 40 млн участников и 200 000 случаев выявленного СД, отмечен повышенный в 1,62 [1,45–1,80] раза относительный риск развития СД после перенесенного COVID-19 в разные временные сроки [18]. Аналогичные результаты были получены

в ретроспективном когортном анализе, проведенном в Германии и включившем данные 35 865 пациентов в постковидном периоде с медианой наблюдения 119 дней. Было выявлено, что у лиц с перенесенным COVID-19 наблюдалась повышенная заболеваемость СД 2 типа по сравнению с пациентами, перенесшими другие ОРВИ верхних дыхательных путей (15,8 против 12,3 на 1000 человеко-лет) [19]. Интересными представляются и данные проспективного исследования В.У. Keerthi и соавт.: из ста пациентов без ранее известного СД в анамнезе в остром периоде COVID-19 у 42% были выявлены НУО, а в группе без НУО у 10,3% спустя 3 мес после выписки из стационара развился предиабет, а у 13,8% больных — СД 2 типа [20].

Говоря о результатах отечественных исследований, при проспективном наблюдении пациентов развитие

СД через 52±2 недели после выписки из инфекционного стационара зарегистрировано у 7,24% всех обследованных больных без СД в анамнезе [21].

В настоящем проспективном исследовании при наблюдении в динамике спустя 6–18 мес после выписки у лиц без известных на момент госпитализации НУО отмечены случаи впервые выявленного СД 2 типа (6,3%), а также высокая встречаемость отклонений показателей углеводного обмена от нормальных значений как по критериям АДА (59,6%), так и по критериям ВОЗ (26,9%). Учитывая патогенез СД 2 типа, логично предположить, что для больных с НУО должна быть характерна инсулинорезистентность. Однако, несмотря на более высокий уровень базального инсулина и значение индекса HOMA-IR у пациентов с НУО, лишь у 40,4% из них индекс HOMA-IR превышал 2,7, а у остальных 60% показатель находился в пределах нормальных значений. Учитывая тот факт, что у больных с последующим появлением НУО степень тяжести COVID-19, длительность госпитализации и даже суммарная доза ГК не отличались от данных показателей у лиц с нормальным уровнем глюкозы, целесообразен поиск дополнительных механизмов развития гипергликемии.

В связи с этим, был проанализирован морфологический материал пациентов, умерших в острый период COVID-19. Полученные нами результаты свидетельствуют об экспрессии SARS-CoV-2 spike protein в эндокринной части ПЖ и подтверждаются мировыми данными. Так, SARS-CoV-2 был идентифицирован в островках Лангерганса не только ИГХ-методом, но и с помощью методов RT-PCR, электронной микроскопии и гибридизации *in situ* [4, 5, 22]. В то же время на сегодняшний день нет окончательной позиции относительно экспрессии ACE2 и DPP4 и других составляющих рецепторного аппарата, способствующих интернализации эндокринной части ПЖ вирусом [8–11, 23]. Согласно полученным нами данным, экспрессия трансмембранных переносчиков ACE2 и DPP4 в островках Лангерганса была представлена минимально. В то же время, выявленная ко-локализация SARS-CoV-2 spike protein и его белков-переносчиков с инсулином позволяет предположить интернализацию именно эндокринного аппарата ПЖ вирусом.

Важно отметить, что все больше внимания уделяется роли и других рецепторов, выступающих в роли кофакторов для ACE-2 зависимого механизма проникновения вируса в клетку, а именно трансмембранной протеазы серина 2 типа (TMPRSS2), трансферриновым рецепторам (TRFC и нейропипину 1 (NRP1)). Данные трансмембранные рецепторы экспрессируются в β -клетках, по данным ряда авторов [11, 24], что может объяснять тропность SARS-CoV-2 к эндокринному аппарату ПЖ.

Ассоциированное прямое цитотоксическое повреждение β -клеток, возможно, сказывается на их секреторной функции и обеспечивает отсутствие выраженной гиперинсулинемии в постковидном периоде.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают ранее опубликованные зарубежными авторами, свидетельствующие об экспрессии белков вируса SARS-CoV-2 в ПЖ, и апоптозе β -клеток, ассоциированном с прямым поражением эндокринного

аппарата [7, 8, 9]. Дополнительно к вышесказанному, иммунологические сдвиги и гиперцитокинемия, характерные для острого периода COVID-19, могут представлять собой дополнительные важные факторы, приводящие к развитию инсулинорезистентности, гиперстимуляции β -клеток с последующей их дисфункцией [25, 26]. Однако механизмы повреждения островков Лангерганса при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, остаются до конца не изученными и требуют проведения дальнейших исследований.

Ограничения исследования

Одним из ограничений исследования можно считать отсутствие данных об уровне HbA1c в острый период COVID-19, а также концентрации инсулина в сыворотке крови до начала и на фоне терапии ГК. Дополнительно, в данном исследовании в постковидном периоде не проводился пероральный глюкозотолерантный тест, использование которого могло повлиять на показатели встречаемости НУО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе проведенного исследования данные указывают на высокую встречаемость НУО в отдаленном периоде COVID-19, патогенез которых, вероятно, имеет многофакторный характер и требует детального изучения. В частности, развитие нарушенный метаболизма глюкозы может быть обусловлено как прямым цитотоксическим действием SARS-CoV-2, так и иммунопосредованной гиперстимуляцией β -клеток с развитием в последующем их дисфункции. Дополнительно, нельзя исключить и вклад терапии ГК в развитие инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, что диктует необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с целью усовершенствования подходов комплексной терапии COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Каронова Т.Л. — разработка концепции исследования, финальное редактирование текста; Митрофанова Л.Б. — разработка концепции исследования, анализ морфологического материала, редактирование текста; Михайлова А.А., Лагутина Д.И., — сбор литературного материала, сбор и анализ научного материала, написание текста; Воробьева О.М. — сбор и обработка научного материала, написание текста; Воробьева О.М. — сбор и обработка гистологического материала, морфометрия, статистический анализ написание текста; Григорьева Д.О., Стерхова К.А. — морфометрия; Малько В.А., Михеева А.Г. — сбор научного материала, написание текста; Шляхто Е.В. — разработка концепции исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology.* 2022;163(1):bqab203. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqab203>
- Mirza SA, Sheikh AAE, Barbera M, et al. COVID-19 and the endocrine system: A review of the current information and misinformation. *Infect Dis Rep.* 2022;14(2):184-197. doi: <https://doi.org/10.3390/idr14020023>
- Millette K, Cuala J, Wang P, et al. SARS-CoV2 infects pancreatic beta cells in vivo and induces cellular and subcellular disruptions that reflect beta cell dysfunction. Preprint. *Res Sq.* 2021;rs.3.rs-592374. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-592374/v1>
- Coate KC, Cha J, Shrestha S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in β cells. *Cell Metab.* 2020;32(6):1028-1040.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.006>
- Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem Cell.* 2020;27(1):125-136.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.015>
- Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-199. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
- 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>
- Fignani D, Licata G, Brusco N, et al. SARS-CoV-2 receptor angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic β -Cells and in the human pancreas microvasculature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;(11). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596898>
- Coate KC, Cha J, Shrestha S, et al. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in β cells. *Cell Metab.* 2020;32(6):1028-1040.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.006>
- Steenblock C, Richter S, Berger I, et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):3534. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23886-3>
- Cure E, Cumhur Cure M. COVID-19 may affect the endocrine pancreas by activating Na⁺/H⁺exchanger 2 and increasing lactate levels. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1167-1168. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01307-4>
- Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40(3):209-294. doi: <https://doi.org/10.1080/713609354>
- Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa011. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa011>
- Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(8):789-790. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>
- Rey-Reñones C, Martínez-Torres S, Martín-Luján FM, et al. Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review. *Biomedicines.* 2022;10(9):2089. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092089>
- Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(4):629-634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.04.004>
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Zhang T, Mei Q, Zhang Z, et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2022;20(1):444. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02656-y>
- Rathmann W, Kuss O, Kostev K. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia.* 2022;65(6):949-954. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05670-0>
- Shestakova M, Kononenko I, Kalmykova Z, et al. Glycated hemoglobin level dynamics in COVID-19 survivors: 12 months follow-up study after discharge from hospital. *PLoS One.* 2022;17(11):e0275381. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275381>
- Millette K, Cuala J, Wang P, Marks C, et al. SARS-CoV2 infects pancreatic beta cells in vivo and induces cellular and subcellular disruptions that reflect beta cell dysfunction. Preprint. *Res Sq.* 2021;rs.3.rs-592374. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-592374/v1>
- Geravandi S, Mahmoudi-Aznaveh A, Azizi Z, et al. SARS-CoV-2 and pancreas: a potential pathological interaction? *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(11):842-845. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.07.004>
- Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab.* 2021;33(8):1565-1576.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013>
- Keerthi BY, Sushmita G, Khan EA, et al. New onset diabetes mellitus in post-COVID-19 patients. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(10):5961-5968. doi: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_316
- Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab.* 2021;3(6):774-785. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Михайлова Арина Алексеевна**, клинический ординатор [Arina A. Mikhailova, clinical resident]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>; eLibrary SPIN: 8835-5931; e-mail: armikhaylova@yandex.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., гл.н.с., профессор [Tatiana L. Karonova, PhD, chief researcher, Associate Professor]; ORCID: 0000-0002-1547-0123; Scopus Author ID: 55812730000; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Лагутина Дарья Ивановна, клинический ординатор [Daria I. Lagutina, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6198-5278>; eLibrary SPIN: 7481-3915; e-mail: daria.lagutina.i@yandex.ru

Воробьева Ольга Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры [Olga M. Vorobeveva, PhD, Assistant]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1349-7349>; Scopus Author ID: 57205331117; eLibrary SPIN: 3327-7617; e-mail: olgarasp@yandex.ru

Малько Валерия Алексеевна, аспирант [Valeriya A. Malko, PhD student]; ORCID: <https://ORCID.ORG/0000-0003-2230-3750>; Scopus Author ID: 57280835300; eLibrary SPIN: 3205-1512; E-MAIL: malko_va@almazovcentre.ru

Михеева Анна Геннадьевна, аспирант [Anna G. Mikheeva, PhD student]; <https://orcid.org/0000-0002-1478-6580>; eLibrary SPIN: 9080-1407; e-mail: Mikheeva_AG@almazovcentre.ru

Григорьева Дарья Олеговна, ординатор [Daria O. Grigoreva, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7381-3286>; e-mail: meed1k@mail.ru

Стерхова Ксения Анатольевна, ординатор [Ksenia A. Sterkhova, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0623-0040>; e-mail: ks.sterhova@gmail.com

Черникова Алёна Тимуровна, младший научный сотрудник [Alyona T. Chernikova, junior researcher];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>; eLibrary SPIN: 6051-7214; e-mail: arabicaa@gmail.com

Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н., доцент, гл.н.с. [Lubov B. Mitrofanova, PhD, chief researcher, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>; Scopus Author ID: 6603104513; eLibrary SPIN: 638012; e-mail: lubamitr@yandex.ru

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., академик РАН [Evgeny V. Shlyakhto, PhD, Academician of the RAS];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; *Researcher ID*: A-6939—2014; Scopus Author ID: 16317213100;

eLibrary SPIN: 6679-7621; e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Каронова Т.Л., Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Воробьева О.М., Григорьева Д.О., Стерхова К.А., Малько В.А., Михеева А.Г., Черникова А.Т., Митрофанова Л.Б., Шляхто Е.В. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: клинико-морфологическое исследование // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13041>

TO CITE THIS ARTICLE:

Karonova TL, Mikhailova AA, Lagutina DI, Vorobeva OM, Grigoreva DO, Sterkhova KA, Malko VA, Mikheeva AG, Chernikova AT, Mitrofanova LB, Shlyakhto EV. Glucose metabolism disorders associated with COVID-19: clinical and morphological study. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13041>