

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гаранина В.Д., Щербинина А.Е., Калюжная Е.Н., Шароян Ю.А., Капустина А.А., Гапон Л.И., Ярославская Е.И.

ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМАРКЕРОВ КРОВИ ПРИ ПРОСПЕКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 АССОЦИИРОВАННУЮ ПНЕВМОНИЮ

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Исследование особенностей и динамики лабораторных биомаркеров у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) при наличии сахарного диабета типа 2, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, имеет большое клиническое значение для предупреждения риска нежелательных событий. В исследование включено 65 пациентов. Выделены 2 группы: 1-я группа пациенты с ССЗ (АГ в сочетании с ИБС) без сахарного диабета типа 2 (СД 2 (n=45)), 2-я – пациенты с ССЗ и СД 2 (n=20). Обследование пациентов проводилось на исходной точке в инфекционном моногоспитале и в точке 3 месяца после выписки из стационара. Оценивали: параметры общего анализа крови; биохимические и неспецифические воспалительные параметры крови; эластические свойства сосудистой стенки. Во 2-ой группе пациентов с СД2 было зарегистрировано превышение уровня лейкоцитарных показателей и изменение их индексных коэффициентов – повышение отношения NLR (нейтрофилы/лимфоциты) и снижение соотношения LYM/CRP (лимфоциты/С реактивный белок); из биохимических показателей – превышение исходных концентраций АСТ, АЛТ, ЛДГ, ферритина; из воспалительных неспецифических параметров – превышение уровня тах СРБ, высокочувствительного-СБР (вч-СРБ), интерлейкина 1β (ИЛ1β), фактора некроза опухоли – ФНОα и уровня NT-proBNP, что свидетельствует о наличии в данной группе пациентов более выраженного сосудистого воспалительного потенциала для развития сердечно-сосудистых событий в постковидном периоде. Методом множественной регрессии показано, что СД2 является независимым фактором риска повышения жесткости сосудистой стенки. Таким образом, динамический контроль лабораторных параметров имеет прогностическую ценность в оценке характера течения COVID-19 ассоциированной пневмонии у пациентов с ССЗ с наличием или отсутствием СД2 и может быть использован для разработки алгоритма мониторинга пациентов с целью своевременного предупреждения отсроченных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: COVID-19; биомаркеры; сердечно-сосудистые заболевания; сахарный диабет типа 2.

Для цитирования: Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гаранина В.Д., Щербинина А.Е., Калюжная Е.Н., Шароян Ю.А., Капустина А.А., Гапон Л.И., Ярославская Е.И. Характеристика биомаркеров крови при проспективном наблюдении пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с сахарным диабетом типа 2, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (10): 561-569. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-10-561-569>

Для корреспонденции: Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед.наук, вед. науч. сотр. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии ТКНЦ; e-mail: petelina@infarkta.net

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 21.06.2022

Принята к печати 01.07.2022

Опубликовано 14.10.2022

Petelina T.I., Musikhina N.A., Garanina V.D., Shcherbinina A.E., Kalyuzhnaya E.N., Sharoyan Y.A., Kapustina A.A., Gapon L.I., Yaroslavskaya E.I.

CHARACTERISTICS OF BLOOD BIOMARKERS IN THE PROSPECTIVE FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER COVID-19 ASSOCIATED PNEUMONIA

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 625026.

The study of the characteristics and dynamics of laboratory biomarkers in patients with cardiovascular diseases (CVD) with type 2 diabetes mellitus who underwent COVID-19-associated pneumonia is of great clinical importance for preventing the risk of adverse events. In the study we used data from 65 patients in the present work. Patients were divided into 2 groups: group 1 included patients with CVD: arterial hypertension (AH) in combination with coronary artery disease (CAD) without DM2 (n=45), group 2 included patients with CVD and DM2 (n=20). Patients were examined at baseline in the infectious disease hospital and 3 months after discharge. During laboratory examination of blood biosamples we evaluated parameters of general blood test; biochemical and immunological parameters; elastic properties of the vascular wall. The analyzed leukocyte parameters and their index coefficients – increase in NLR ratio (neutrophils/lymphocytes) and decrease in LYM/CRP ratio (lymphocytes/CRP) were more significantly changed in DM2 group. Patients in both groups had a significant excess of baseline max CRP concentrations with decrease in parameters after 3 months, but with persistent excess values in group 2. Three months after discharge patients with

DM2 had levels of hs-CRP, IL-1 β and TNF α and NT-proBNP, that exceeded both the reference values and those in group 1, which reflected the presence of more pronounced vascular inflammatory potential for possible adverse events in this group of patients in post-COVID period. The method of multiple regression showed that DM2 is an independent risk factor for increased stiffness of the vascular wall. Thus, dynamic control of laboratory parameters has prognostic value in assessing the nature of the course of COVID-19 associated pneumonia in patients with CVD and DM2 developing an algorithm for personalized monitoring of patients in the post-COVID period with the aim of timely prevention of unwanted vascular complications.

Key words: COVID-19; biomarkers; cardiovascular diseases; diabetes mellitus.

For citation: Petelina T.I., Musikhina N.A., Garanina V.D., Shcherbinina A.E., Kalyuzhnaya E.N., Sharoyan Y.A., Kapustina A.A., Gapon L.I., Yaroslavskaya E.I. Characterization of blood biomarkers in prospective follow-up of patients with cardiovascular pathology in combination with type 2 diabetes mellitus after COVID-19 associated pneumonia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (10): 561-569 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-10-561-569>

For correspondence: Petelina Tatiana Ivanovna, MD, Leading Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiologichesk Research Center; e-mail: petelina@infarkta.net

Information about the authors:

Petelina T.I., <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>;
Musikhina N.A., <https://orcid.org/0000-0001-9607-7245>;
Garanina V.D., <https://orcid.org/0000-0002-9232-5034>;
Shcherbinina A.E., <https://orcid.org/0000-0002-2056-2217>;
Kalyuzhnaya E.N., <https://orcid.org/0000-0003-4212-0433>;
Sharoyan Y.A., <https://orcid.org/0000-0002-5923-7227>;
Kapustina A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0587-0991>;
Gapon L.I., <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>;
Yaroslavskaya E.I., <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 21.06.2022

Accepted 01.07.2022

Published 14.10.2022

Введение. Получив статус пандемии, новая коронавирусная инфекция показала, как SARS-CoV-2 может влиять на пациентов, вовлеченных в другие неинфекционные эпидемии, уже многие годы набирающие темп [1,2].

Известно, что уязвимыми категориями людей, подверженных COVID-19, являются пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими, как болезнь сердца и сосудов (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), цереброваскулярные заболевания), обструктивные заболевания легких, хроническая болезнь почек, и конечно же, сахарный диабет. По данным ряда литературных источников известно, что риски заболеть COVID-19 у больных с СД не превышают таковые риски в общей популяции, однако, если человек с СД уже инфицирован, то болезнь у него течет гораздо тяжелее, чем у пациентов, не имеющих СД, и частота смертельных исходов у пациентов с СД значимо выше [3,4]. Отягощение течения COVID-19 при ССЗ и СД неоднократно анализировалось в научных статьях [1-6]. В опубликованном метаанализе Wang и соавт., включавшим 1558 больных с COVID-19, было показано, что сопутствующие заболевания существенно повышают риски тяжелого течения вирусного заболевания: наличие АГ повышало риски в 2,29 раза, ХОБЛ – в 5,97 раза, сердечно-сосудистой патологии – в 2,93 раза ($p < 0,001$). Однако необходимо отметить и то, что на фоне развившейся инфекции было зарегистрировано утяжеление течения самих соматических заболеваний, в том числе как АГ и ИБС, так и СД2.

Целью нашей работы стало проведение проспективного исследования биомаркеров крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19 – ассоциированную пневмонию, в группах с наличием и отсутствием сахарного диабета типа 2 и выявление индикаторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постковидном периоде.

Материал и методы. Исследование представляет собой промежуточный этап «Проспективного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию», соответствует стандартам клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинской Декларации. Протокол одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при Тюменском кардиологическом научном центре Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (протокол № 159 от 23.07.2020 г.). Исследование зарегистрировано в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822). Пациенты идентифицировались по данным медицинской информационной системы ИС моноинфекционного госпиталя в период с апреля 2020 г. по июль 2021 г. Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие об использовании результатов обследования в научных целях.

В данное исследование были включены 65 из 380 пациентов, перенесших SARS-CoV-2 ассоциирован-

ную пневмонию. Нами были выделены две группы пациентов. В 1-ю группу вошли пациенты с ССЗ (АГ в сочетании с ИБС) без СД2 ($n=45$), средний возраст $60,89 \pm 6,56$ лет. Во 2-ю группу – пациенты с ССЗ и СД2 ($n=20$), средний возраст $62,45 \pm 4,84$ лет.

Работа с клинико-anamnestической базой данных позволила выделить пациентов двух групп, сопоставимых по возрасту, длительности заболевания АГ и ИБС, степени выраженности АГ и функциональному классу стенокардии напряжения (ФКП-III), индексу массы тела (ИМТ), наличию чрескожных вмешательств (ЧКВ), аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, факту курения. Группы отличались только по параметру стенокардии напряжения ФК I, так как таких пациентов не было в группе с СД2 и количеству пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 3 ст. во 2-й группе ($p < 0,03$). В табл. 1 представлены

клинико-anamnestические данные пациентов на исходной точке обследования.

Диагнозы АГ, ИБС, СД типа 2 поставлены на основании данных анамнеза, данных медицинской информационной системы 1С моноинфекционного госпиталя, представленных медицинских документов, имеющих на момент госпитализации и выданных при выписке из моногоспиталя, а также данных пациентов через 3 мес после выписки на основании результатов проведенного в ТКНЦ комплексного обследования, представленного ниже.

Проводимая терапия в группах была сопоставима по приему основных групп препаратов: ИАПФ (72,22% и 65,00%), бета-блокаторы (59,48% и 50,00%), статины (75,68% и 75,00%), дезагреганты (86,49% и 80,00%), диуретики (91,8% и 80,20%). В группе с СД2 проводилась дополнительно сахароснижающая терапия.

Таблица 1

Клинико-anamnestические данные пациентов с ССЗ, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию

Показатели	Пациенты с ССЗ без СД2 ($n=45$)	Пациенты с ССЗ и СД2 ($n=20$)	<i>p</i>
Возраст, годы	60,89±6,56	62,45±4,84	0,335
Пол:	муж.	22(57,89%)	0,928
	жен.	16(42,11%)	
АГ- длительность заболевания, годы	11,80±8,57	11,00±7,14	0,757
ИБС- длительность заболевания, годы	8,53±6,93	9,44±8,20	0,773
ИМ в анамнезе	5(13,2%)	8(36,4%)	0,052
АКШ в анамнезе	2(5,3%)	1(4,5%)	1,000
Чрескожные вмешательства в анамнезе	6(15,8%)	6(27,3%)	0,327
Курение на настоящий момент	1(2,6%)	1(4,5%)	0,577
Курил ранее	19(50,0%)	8(36,4%)	0,577
ИМТ кг/м ²	30,55±5,61	32,93±5,05	0,107
АГ мм рт.ст.	1ст.	3(8,11%)	0,376
	2ст.	12(32,43%)	0,304
	3ст.	22(59,46%)	0,304
ИБС:	1ФК	5(35,71%)	0,041
	2ФК	8(57,14%)	0,077
	3ФК	1(7,14%)	1,000
ХСН:	0 ст.	6 (15,8%)	0,077
	1ст.	16(42,1%)	0,251
	2ст.	16(42,1%)	0,649
	3ст.	6(15,8%)	0,030
САД офисный исх., мм рт.ст.	139,74 ± 15,23	139,36 ± 16,3	0,929
ДАД офисный исх., мм рт.ст.	83,33 ± 8,66	78,00 ± 9,80	0,287
КТ легких исходно, % поражения	1ст.	4(10,8%)	0,304
	2ст.	10(27,0%)	0,304
	3ст.	18(48,6%)	0,304
	4ст.	5(13,5%)	0,304

Примечания. *p* – достоверность различий между группами. САД- систолическое артериальное давление, ДАД-диастолическое артериальное давление. Жирным шрифтом выделена значимая достоверность различий в показателях между группами.

Обследование пациентов проводилось на исходной точке в моногоспитале и в точке 3 мес после выписки из стационара. При лабораторном исследовании биообразцов крови оценивали: параметры общего анализа крови импедансным методом с технологиями проточной цитометрии на аппарате 5Diff анализатор «Mindrey BC 5800» (Китай); биохимические параметры – креатинин, печеночные ферменты, параметры липидного профиля, глюкозу натощак, креатинин-фосфокиназу, С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с помощью аналитических наборов «Roche Diagnostics GmbH» (Германия); концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), интерлейкинов (ИЛ-1,6,8) – иммунотурбидиметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» (Испания) и гомоцистеин на анализаторе «IMMULITE 2000» (Siemens Diagnostics, США); параметры коагулограммы на анализаторе «Destiny Plus» (Ирландия); показатель гликированного гемоглобина хроматографическим методом с помощью анализатора Bio-Rad D10 (США).

В обеих исследуемых группах проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), осуществляемое на аппарате BPLaV (производитель ООО «Петр Телегин») по стандартному протоколу; исследование эластических свойств сосудистой стенки методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония), с оценкой показателей: PWV-R PWV-L – скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа справа и слева; AVI-R/L-лодыжечно-плечевой индекс; компьютерная томография легких (КТ).

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21. В зависимости от распределения при сравнении показателей в 2-х независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении данные представляли как среднее M и стандартное отклонение (SD), при распределении отличным от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75%]. Парным критерием Стьюдента или критерием Вилкоксона рассчитывали динамику между связанными группами. Результаты оценивались как статистически значимые при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На первом этапе работы мы сравнили показатели общего анализа крови в группах больных ССЗ с отсутствием и наличием СД 2 типа, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию, на исходном этапе и через 3 мес после выписки из стационара.

Результаты общего анализа крови показали, что эритроцитарные параметры в 1-й и во 2-й группах пациентов на госпитальном этапе не имели значимых различий, при наличии явного превышения показателя СОЭ в обеих группах по сравнению с нормативными значениями (50,00[48,00;52,40] и

46,10[20,50;47,60] мм/ч, в 1-й и во 2-й группах, соответственно). Показатели эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцитов, стандартного отклонения ширины распределения эритроцитов значительно повысились к точке наблюдения – 3 мес после выписки из стационара ($p < 0,001$ для всех параметров). Уровень СОЭ значительно снизился в обеих группах, достигнув показателей референсных значений (14,50 [10,00; 23,00] и 13,50 [10,00; 20,00] мм/ч, соответственно).

Таким образом, в точке 3 мес после выписки из стационара у пациентов обеих групп, в целом, отмечена нормализация эритроцитарных показателей, при сохранении умеренной тенденции к превышению нормативного уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита ($5,0 \times 10^{12}/л$, 143 г/л и 46%) во 2-й группе пациентов, которые могут являться индикаторами долгосрочного характера нарушений параметров эритроцитарного звена после перенесенной новой коронавирусной инфекции в группе пациентов с ССЗ и СД2. Наши данные согласуются с результатами ряда исследований [9, 10].

Анализ показателей лейкоцитарного звена в группах пациентов показал, что на исходном этапе наблюдения зарегистрировано значимое превышение показателя отношения NLR (нейтрофилы/лимфоциты) и снижение соотношения LYM/СРБ (лимфоциты/СРБ) в обеих группах пациентов. В точке 3 мес после выписки отмечено значимое снижение показателей отношения NLR ($p < 0,001$) и повышение LYM/СРБ в обеих группах пациентов ($p < 0,001$) (рис. 1).

Выявленные закономерности в повышении показателя NLR и снижении LYM/СРБ отражают особенности течения новой коронавирусной инфекции и выполняют роль прогностических индикаторов исхода заболевания. Полученные нами данные согласуются с данными многих научных работ [11, 12].

На рис. 2 отражена динамика количества нейтрофилов и эозинофилов в исследуемых группах пациентов, отмечено равнозначное снижение нейтрофилов и повышение эозинофилов к контрольной точке 3 месяца. Подобная динамика лейкоцитарных параметров, свидетельствует о выраженном защитном эффекте клеток крови в смягчении тяжести воспалительного заболевания и может быть полезным инструментом в принятии решения по тактике терапии.

Для параметров тромбоцитарного звена в обеих группах пациентов характерно повышение показателя MPV (средний объем тромбоцита) и процента P-LCC (крупных тромбоцитов), который, являясь индикатором воспалительного потенциала, нормализуется к точке 3 мес после выписки.

По данным научных публикаций, количество тромбоцитов может напрямую различать пациентов с COVID-19 по тяжести заболевания. Тромбоцитопения связана с трехкратным повышением риска тяжелой формы COVID-19, что может предполагать развитие внутрисосудистой коагулопатии, часто переходящей в диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС). Взаимодействие между эндотелиальными клетками, тромбоцитами и лейкоцитами

играют решающую роль в прокоагулянтном эффекте вирусных инфекций, особенно у пациентов с СД2, являясь причиной тяжелых исходов [13].

Интерес к отношению PLR (тромбоциты/лимфоциты) состоит в том, что он, отражая как агрегацию, так и воспалительные механизмы в период инфекционного процесса, может быть ценным параметром прогнозирования осложнений заболевания. Значение PLR на пике тромбоцитов во время лечения – это независимый фактор отражения динамики тяжести процесса. По данным Y. Zhang и соавт. [14,15], PLR пациентов отражает степень выраженности цитокинового шторма, что может являться новым показателем в мониторинге пациентов с COVID-19. В нашем исследовании исходно показатели были повышены больше во 2-й группе пациентов ($178,44 \pm 119,23$ и $250,11 \pm 200,27$, соответственно 1-й и 2-й группе), но

без значимой разницы между группами. В точке 3 мес после выписки показатели значительно снизились в обеих группах пациентов ($p=0,024$ и $p=0,031$, соответственно группам).

Из параметров гемостаза обратила на себя внимание только тенденция к превышению показателя D-димера в группе пациентов с СД2 $0,79 \pm 0,68$ мг/мл по сравнению с 1-й группой пациентов $0,42 \pm 0,50$ ($p=0,073$), характеризующая вероятность наличия потенциальной коагулопатии в обеих группах пациентов.

Исходные параметры и динамика биохимических показателей отражена в табл. 2.

Сравнительная характеристика размаха биохимических параметров у пациентов в обеих группах показала на исходном этапе превышение референсных значений аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ)

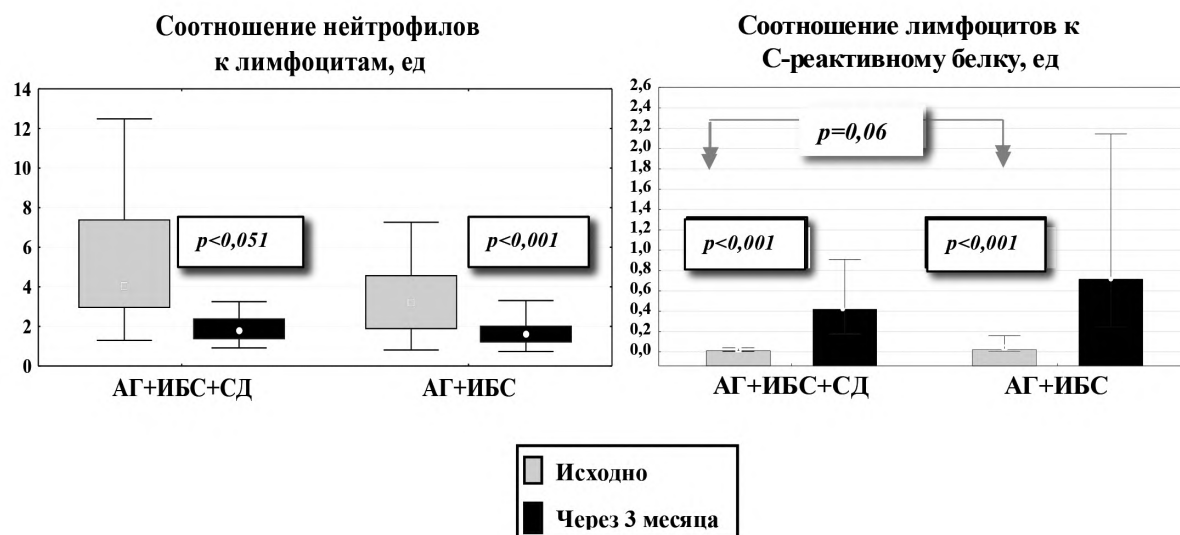


Рис. 1. Индексы соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и лимфоцитов к СРБ в группах обследуемых пациентов.

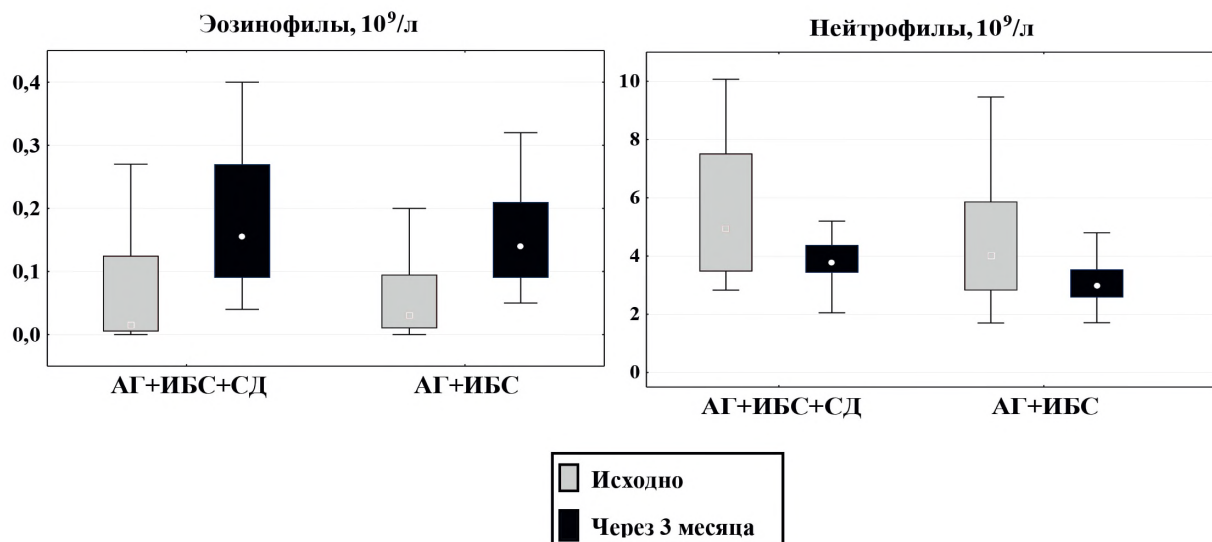


Рис. 2. Характеристика динамики уровня нейтрофилов и эозинофилов в группах обследуемых пациентов.

Сравнительная характеристика биохимических показателей в группах пациентов с ССЗ при наличии и отсутствии СД 2 типа, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию

Показатели (N – нормативные значения)	Период обследования	Пациенты с ССЗ без СД2 (n=45)	Пациенты с ССЗ и СД2 (n=20)	p
АСТ, ед/л N муж. 0-35 жен. 0-31	Исходно	32,50 [20,00; 44,90]	24,10 [20,00; 47,50]	0,306
	Через 3 мес	20,70 [17,70; 26,20]	20,00 [17,00; 23,60]	0,318
	<i>p</i>	<0,001	0,007	
АЛТ, ед/л N муж. 0-45 жен. 0-34	Исходно	32,10 [22,50; 63,80]	25,30 [17,70; 31,40]	0,059
	Через 3 мес	23,70 [18,10; 32,00]	20,00 [16,50; 27,30]	0,268
	<i>p</i>	0,006	0,171	
ОХС, ммоль/л N 0-5	Исходно	4,5±1,6	3,7±1,3	0,109
	Через 3 мес	5,2±1,7	4,9±1,3	0,514
	<i>p</i>	0,001	<0,001	
ХСЛПН, ммоль/л N 0-3	Исходно	-	-	
	Через 3 мес	2,86 [2,09; 3,90]	2,96[2,45; 3,23]	0,628
Лактатдегидрогеназа, ед/л N 0-248	Исходно	358,00 [268,00; 483,00]	386,00 [222,00; 657,00]	0,727
	Через 3 мес	188,00 [167,50; 210,10]	197,60 [169,50; 213,50]	0,834
	<i>p</i>	<0,001	0,004	
Креатининфосфокиназа, ед/л N муж. 0-171 жен. 0-145	Исходно	89,00 [53,00; 150,00]	112,60[59,00; 165,00]	0,677
	Через 3 мес	110,70 [81,00; 149,50]	78,10[69,20; 111,00]	0,019
Триглицериды, ммоль/л N 0-1,7	Исходно	-	-	
	Через 3 мес	1,55±0,71	2,16±0,82	0,004
maxСРБ, мг/л N 0-5	Исходно	51,80 [18,00; 104,40]	86,10 [46,30; 147,60]	0,047
	Через 3 мес	3,00 [1,40; 5,00]	5,60 [1,90; 9,80]	0,011
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	
Ферритин, мг/мл N муж. 30-400 жен. 15-150	Исходно	955,8±1030,8	708,0±285,9	0,552
	Через 3 мес	100,2±79,4	108,6±76,8	0,812
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	
Глюкоза натощак, ммоль/л N 3,3-6,1	Исходно	8,05±2,02	12,62±5,61	<0,001
	Через 3 мес	5,41±0,70	7,86±2,11	<0,001
	<i>p</i>	<0,001	0,003	
HbA1c, % N 4,5-6,0	Исходно	-	-	
	Через 3 мес	6,0±0,6	7,5±1,1	0,010
Креатинин, мкмоль/л N муж. 70-115 жен. 44-80	Исходно	84,9±25,1	94,4±20,2	0,206
	Через 3 мес	76,6±13,1	78,8±14,1	0,550
	<i>p</i>	0,020	0,002	

Примечание. HbA1c – гликированный гемоглобин; *p* - критерий достоверности различий между группами 1 и 2 по горизонтали; внутри группы исходно и через 3 мес после выписки в динамике – по вертикали. Жирным шрифтом выделена значимая достоверность различий показателей в группах и между группами.

без значимой разницы между группами. При этом по всем параметрам отмечено значимое снижение параметров через 3 мес, с достижением нормативных значений. Уровень ОХС к периоду второй контрольной точки наблюдения достоверно повысился ($p < 0,001$) в обеих группах, кроме этого, на точке 3 мес зарегистрированы повышенные параметры ХСЛПНП в обеих группах. Уровень обоих параметров в группах был выше рекомендуемых для пациентов с очень высоким риском развития сосудистых осложнений, что может

являться провоцирующим фактором прогрессирующего атеросклеротического процесса.

Превышение глюкозы натощак выявлено в обеих группах пациентов, при этом значимое превышение параметров глюкозы и HbA1c во 2-й группе пациентов, как исходно, так и через 3 мес является закономерным проявлением гликемии у пациентов с СД2. У пациентов в 1-й группе повышенный уровень глюкозы не обусловлен наличием у них СД. Возможными причинами развития гипергликемии в дан-

ном случае могут являться: цитокиновый «шторм», стресс, гипоксия, нарушение микроциркуляции, усиление выработки глюкозы в печени, нарушение периферического усвоения глюкозы, нарушение функции островков Лангерганса, последствия фармакотерапии, что в итоге может привести к дисфункции β -клеток поджелудочной железы и нарушению синтеза инсулина [16, 17].

Зарегистрированное значимое превышение нормативных значений уровня ферритина может рассматриваться в качестве индикатора острого воспалительного процесса у пациентов на исходном этапе в обеих группах, с нормализацией параметров через 3 месяца ($p < 0,001$).

Необходимо также отметить, что в контрольной точке 3 мес у пациентов с ССЗ и СД2 были зарегистрированы превышающие, как референсные значения, так и показатели в 1-й группе, уровни СРБ ($p < 0,001$), высокочувствительного-СРБ (вч-СРБ), ИЛ1 β и ФНО α ($5,23 \pm 4,4$ и $7,43 \pm 5,7$ мг/л), ($2,16 \pm 1,0$ и $2,71 \pm 1,1$ пг/мл), ($5,65 \pm 2,4$ и $7,1 \pm 3,0$, пг/мл), которые отражают наличие у пациентов с СД2 в постковидном периоде более выраженного сосудистого воспалительного потенциала для развития возможных нежелательных событий. Размах значений NT-proBNP ($96,53$ [20,11;234,90] и $140,11$ [27,11;258,22] пк/мл) был выше референсных значений в обеих группах пациентов, без значимой разницы между ними. Это может определять данный параметр как индикатор воспалительного процесса, способствующего прогрессированию или возможной декомпенсации сердечной недостаточности у всех пациентов с ИБС, перенесших новую COVID-19 инфекцию, ассоциированную с пневмонией.

В настоящее время хорошо известно, что отдельные биохимические маркеры, обладающие провоспалительными свойствами, способны играть решающую роль в процессе ремоделирования сосудистой стенки за счет изменения эластично-вязких свойств крови и повышения жесткости артерий – интегрального фактора, определяющего сердечно-сосудистые риски. Существенную роль в изменении эластических свойств сосудистой стенки играет эндотелиальная дисфункция, лежащая в основе патогенеза макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета [18].

Оценка эластических свойств сосудистой стенки в обследуемых группах пациентов представлена в табл. 3.

Полученные результаты исследования указывают на превышение нормативных параметров PWV-R/L в обеих группах больных, со значимым превосходством во 2-й группе пациентов, что свидетельствует о более выраженном снижении эластических свойств сосудистой стенки у пациентов при наличии СД2.

Для изучения характера ассоциации представленных в работе исследуемых параметров, был проведен корреляционный анализ, по результатам которого у пациентов с гипергликемией были зарегистрированы множественные взаимосвязи глюкозы со средним объемом гемоглобина в эритроцитах ($r = -0,402$, $p = 0,037$), концентрацией СРБ ($r = 0,707$, $p = 0,050$), уровнем креатинина ($r = -0,670$, $p = 0,024$) на исходном этапе наблюдения и взаимосвязь глюкозы с объемом тромбоцитов ($r = -0,474$, $p = 0,030$), количеством лимфоцитов ($r = 0,434$, $p = 0,049$), уровнем АСТ ($r = -0,355$, $p = 0,029$) и концентрацией вчСРБ ($r = 0,563$, $p = 0,001$) через 3 мес после выписки их моногоспиталя. Кроме этого, на второй точке обследования в группе с СД2 выявлена положительная взаимосвязь уровня среднесуточного АД с уровнем вчСРБ ($r = 0,687$, $p = 0,001$), ИЛ-6 ($r = 0,636$, $p = 0,004$), а показателя PWV-L с уровнем ФНО α ($r = 0,739$, $p = 0,034$) и фибриногеном ($r = 0,561$, $p = 0,037$). Используемый параллельно метод множественной логистической регрессии позволил показать, что СД2 у пациентов АГ с ИБС является независимым фактором риска повышения жесткости сосудистой стенки (PWV-R,L – (ОШ 1,61 95% ДИ 1,04-2,49, $p = 0,031$).

Полученные в работе данные позволяют подтвердить ассоциацию гипергликемии с уровнем других биомаркеров и состоянием эластических свойств сосудистой стенки в исследуемых группах пациентов, как на исходном, так и в отдаленном периоде COVID-19, что еще раз позволяет акцентировать внимание на необходимости осуществления динамического наблюдения за пациентами с гипергликемией как в острый период инфекции, так и в постковидном периоде.

Обсуждение. За время пандемии COVID-19 установлено, что СД2 занимает второе место среди сопутствующих патологий после артериальной гипертензии

Таблица 3

Данные эластических свойств сосудистой стенки у пациентов с ССЗ, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию, включенных в исследование

Показатели	Пациенты с ССЗ без СД2 (n=45)	Пациенты с ССЗ и СД2 (n=20)	p
PWV-R, м/с (N 10,0 м/с)	14,50 \pm 2,05	15,78 \pm 2,42	0,054
PWV-L, м/с	14,60 \pm 1,93	16,18 \pm 2,67	0,019
AVI-R (N> 0,9 <1,3)	1,08 \pm 0,10	1,06 \pm 0,08	0,486
AVI-L	1,10 \pm 0,08	1,06 \pm 0,11	0,155

Примечание. PWV-R, L- скорость пульсовой волны, AVI-L,R – плече-лодыжечный индекс; p- достоверность различий параметров между группами. Жирным шрифтом выделена значимая достоверность различий между группами.

и является предиктором тяжести течения и фактором неблагоприятного исхода заболевания [16].

На сегодняшний день полученные научные результаты однозначно констатируют, что при COVID-19 на фоне СД2 с самого начала заболевания имеет место развитие общебиологической реакции активного системного воспалительного ответа, проявляющегося цитокиновым и тромботическим штормом, определяющим степень тяжести состояния пациентов. Резкая активация гемостаза, внутрисосудистого свертывания и тромбообразования, как в крупных, так и в сосудах мелкого калибра жизненно важных органов, может определять исход заболевания [17,19].

Увеличение уровня глюкозы может сопровождаться значительным выбросом провоспалительных медиаторов и увеличивать экспрессию АПФ, усиливая гликозилирование и способствуя, тем самым, проникновению в клетки вируса SARS-CoV-2. Гипергликемия, вне зависимости от наличия или отсутствия у пациента СД, может ухудшать прогноз заболевания, повышая риск развития неблагоприятного исхода COVID-19. Принимая во внимание возможность потенциального диабетогенного эффекта COVID-19, необходимо учитывать вероятность развития СД как одного из долгосрочных осложнений COVID-19. В нашем исследовании был зарегистрирован 1 новый случай впервые выявленного СД в группе пациентов с АГ, имеющем на исходном этапе гипергликемию натощак. Таким образом, закономерен вывод, что пациенты с исходно выявленной гипергликемией нуждаются в проведении динамического наблюдения после перенесенного COVID-19 [19].

Выявленные нами изменения параметров внутриклеточных печеночных ферментов, вероятнее всего, обусловлены высоким тропизмом вируса SARS-CoV-2 к гепатоцитам, определяя таким образом нарушение функции печени, как одного из самых важных метаболических органов. По результатам исследования видно, что функция печени страдает одинаково на исходном этапе в обеих группах, что может быть обусловлено разными факторами, в том числе, иммунным дисбалансом, гипоксией, нарушением микроциркуляции, микротромбозами, гепатотоксичностью принимаемых препаратов и др. Положительный момент в том, что показатели функции печени постепенно возвращаются к норме уже к периоду контрольной точки 3 мес в обеих группах пациентов.

Изменение уровня биомаркеров, таких, как NLR, LYM/СРБ, СРБ, вчСРБ, гомоцистеин и ФНО α , отражающих закономерный воспалительный процесс, и сохраняющийся повышенный уровень отдельных параметров в постковидном периоде, свидетельствуют о наличии персистирующего воспалительного процесса, требующего динамического наблюдения, особенно в группе с СД2, для выявления случаев нежелательных сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение. Таким образом, на основании проведенных исследований мы отметили, что факт наличия СД2 четко ассоциирован как с изменением отдельных гематологических и биохимических параметров крови на исходном и в постковидном периоде, так и с состоянием эластических свойств сосудистой стенки у

пациентов с АГ и ИБС. Динамический контроль лабораторных параметров имеет прогностическую ценность в оценке характера течения COVID-19 и может быть использован для разработки алгоритма мониторинга пациентов с целью своевременного предупреждения отсроченных сердечно-сосудистых событий.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3, 5-17 см. REFERENCES)

2. Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (9): 4-7. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000742.
18. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):47-55. DOI:10.14341/probl12212.
19. Костина О.В., Галова Е.А., Любавина Н.А., Преснякова М.В., Ведунова М.В. Характеристика изменений биохимических показателей крови при динамическом наблюдении у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде. *Профилактическая медицина*. 2022;25(5):86-92. DOI:10.17116/profmed20222505186.

REFERENCES

1. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A. et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 May 19; 141 (20): 1648-55.
2. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Features of the management of comorbid patients during a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19), national consensus. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(4):64-9.
3. Buryachkovskaya L.I., Melkumyants A.M., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermishkin V.V. Damage to the vascular endothelium and erythrocytes in patients with COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 469-76. DOI: 10.26442 / 20751753.2021.6.200939.
4. Chazova I.E., Mironova O.Yu. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92(9):4-7. DOI: 10.26442 / 00403660.2020.09.000742.(in Russian)
5. Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi S.A., Bansal N., Singla V. et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug; 14(4):535-45. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
6. Ma R.C.W., Holt R.I.G. COVID-19 and diabetes. *Diabetic Medicine*. 2020 May; 37(5):723-5. DOI: 10.1111/dme.14300. Epub 2020 Apr 3. Diabet Med. 2020. PMID: 32242990.
7. Attri B., Gupta Y., Tandon N. COVID-19 and Diabetes Mellitus. *National Medical Journal of India*. 2021 May-Jun; 34(3):129-131. DOI: 10.25259/NMJI_429_21.Natl. Med. J. India. 2021. PMID: 34825533.
8. Shang J., Wang Q., Zhang H., Wang X., Wan J., Yan Y. et al. The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *American Journal Emergency Medicine*. 2021 Jan; 134(1):e6-e14. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.05.033. Epub 2020 Jul 10. Am. J. Med. 2021. PMID: 32653423.
9. Ansovini R., Compagnucci L. The Hypothetical Role of Erythrocytes in COVID-19: Immediate Clinical Therapy. *Journal Biomedical & Research Environmental Science*. 2020 Jul 02; 1(3): 048-050. DOI: 10.37871/jels1119, Article ID: JELS1119.
10. Lu G., Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin. Chim. Acta*. 2020 Sep; 508: 98-102. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.034. Epub. 2020 May 13. PMID: 32405079; PMCID: PMC7217800.
11. Vafadar Moradi E., Teimouri A., Rezaee R., Morovatdar N., Foroughia M., Layegh P. et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher

- COVID-19 mortality. *American Journal Emergency Medicine*. 2021 Feb;40:11-14. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.003. Epub. 2020 Dec 4. PMID: 33333477; PMCID: PMC7717776.
12. Seyit M., Avcı E., Nar R., Senol H., Yılmaz A., Ozen M. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *American Journal Emergency Medicine*. 2021 Feb; 40:110-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.11.058. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33309506; PMCID: PMC7719281.
 13. Delshad M., Safaroghli-Azar A., Pourbagheri-Sigaroodi A., Pook B., Shokouhi S., Bashash D. et al. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *International Immunopharmacology*. 2021; 99:107995. DOI: 10.1016/j.in-timp.2021.107995. Epub. 2021 Jul 21. PMID: 34304001; PMCID: PMC8295197.
 14. Salamanna F., Maglio M., Landini M.P., Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Platelets*. 2020 Jul 3; 31(5):627-32. DOI: 10.1080/09537104.2020.1762852. Epub. 2020 May 13. PMID: 32397915.
 15. Zhang Y., Zeng X., Jiao Y., Li Z., Liu Q., Ye I. et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020; 193:110-5. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.008. Epub. 2020 Jun 5. PMID: 32535232; PMCID: PMC7274097.
 16. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? *Nature Metabolism*. 2021; 3(2):123-5.
 17. Hayden M.R. An Immediate and Long-Term Complication of COVID-19 May Be Type 2 Diabetes Mellitus: The Central Role of B-cell Dysfunction, Apoptosis and Exploration of Possible Mechanisms. *Cells*. 2020; 9(11):2475. DOI:10.3390/cells 9112475.
 18. Popykhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Kiriya T.S., Ivanov A.N. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problemy Endokrinologii*. 2020; 66(1):47-55. DOI:10.14341/probl12212. (in Russian)
 19. Kostina O.V., Galova E.A., Lyubavina N.A., Presnyakova M.V., Vedunova M.V. Characteristics of changes in blood biochemical parameters during dynamic observation in patients with COVID-19 and in the post-COVID period. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25(5):86-92. DOI:10/1717116/profmed20222505186. (in Russian)