



SECTION: MEDICAL SCIENCES.

SEKCJA: NAUKI MEDYCZNE.

How to cite: Tylishchak, Z., Pryshliak, O. & Boichuk, O. (2024). Clinical-laboratory peculiarities of the COVID-19 course in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horizons of Innovation: Conference on Multidisciplinary Trends in Science 2024*. (pp. 100-105). Futurity Research Publishing. <https://futuraity-publishing.com/horizons-of-innovation-conference-on-multidisciplinary-trends-in-science-2024-2/>

Clinical-laboratory peculiarities of the COVID-19 course in patients with type 2 diabetes mellitus

Зоряна Тилищак¹, Олександра Пришляк², Олександр Бойчук³

¹ асистент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, Україна

² доктор медичних наук, професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, Україна

³ кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, Україна

Accepted: January 23, 2024 | **Published:** February 7, 2024 | **Language:** Ukrainian

Abstract

Objective: To determine the peculiarities of the COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods: There were examined 30 patients with the COVID-19 with T2DM, 30 patients without DM, performed general clinical, biochemical, instrumental studies.

Results: A severe course of the disease was observed in 83.3% of patients of group I. D-dimer, endothelin-1, IL-6, procalcitonin, ferritin increased significantly in group I.

The significance of the results obtained: in patients with T2DM, the course of the COVID-19 is more severe, with RF of the I-III degrees, an increase in acute phase indices.

Key words: respiratory failure, D-dimer, endothelin-1.

Вступ

Предикторами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) вважають вік від 65 років, вагітність, наявність тяжкої супутньої патології – цукрового діабету, тяжкої хронічної патології дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивних станів, ниркової недостатності (Wang, 2020; Pryshliak, 2023). Зокрема, при ЦД 2 типу мають місце такі патогенетичні механізми, як розлади метаболізму, ендотелійна дисфункція, порушення функції нирок, печінки та імунної системи, серцево-судинна патологія, що створює передумови до тяжкого перебігу та несприятливих наслідків COVID-19 (Lim, 2020). Наявність ЦД обтяжує перебіг і вдвічі збільшує ризик розвитку фатальних ускладнень COVID-19 у пацієнтів (Sharma, 2022; Tylishchak, 2023). Пацієнти із ЦД мають більшу сприйнятливність до розвитку інфекції SARS-CoV-2 і більший ризик розвитку синдрому «цитокінового шторму» (Ackermann, 2020). Вплив ендотеліної дисфункції, спричиненої COVID-19, може бути більш глибоким у пацієнтів із ЦД2, особливо якщо це особи похилого віку (Maruhashi, 2021).

Матеріали і методи

Обстежено 60 пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19, які в 2023 році лікувалися в КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (КНП «ІФ ОКІЛ ІФОР»), Україна. Пацієнтів поділено на дві групи: I група (основна) – 30 хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2 типу; II група (група порівняння) – 30 хворих на COVID-19 без ЦД; контрольна група (практично здорові) – 20 осіб.

Критерії включення пацієнтів в дослідження: наявність підтвердження коронавірусної хвороби (COVID-19) (РНК SARS-COV-2 в мазку з носо- і ротоглотки), супутній ЦД 2 типу, середньотяжкий і тяжкий перебіг захворювання, вік більше 60 років; наявність підписаної інформованої згоди. Критерії виключення: наявність інших тяжких хронічних захворювань (ХОЗЛ, бронхіальна астма, онкологічні, лімфопроліферативні та онкогематологічні захворювання, ВІЛ-інфекція, імунодефіцитні стани, тяжка хронічна серцева недостатність).

Усім пацієнтам при поступленні на стаціонарне лікування проведено загальноклінічні лабораторні дослідження (гемограма), визначення біохімічних показників (сечовина, креатинін, АСТ, АЛТ, глюкоза, глікозильований гемоглобін), коагулограми, феритину, СРБ, прокальцитоніну, Д-димеру сироватки крові. Також проводили кількісне визначення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові методом ІФА. Вимірювали сатурацію крові. З інструментальних методів – УЗД легень, рентгенографія органів грудної клітки (RTG ОГК).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартного пакета STATISTICA – 5 та Microsoft Excel. Проводився розрахунок відносних ($P \pm m_p$) та середніх величин ($M \pm m$) з похибкою.

Дослідження проводилось на базі КНП «ІФ ОКІЛ ІФОР», усі дослідження проводились за згодою пацієнтів. Їхня методика відповідала Гельсінській декларації 1975 року (та її перегляду 1983 р.). Проведення дослідження було схвалене комісією КНП «ІФ ОКІЛ ІФОР» з питань біоетики (протокол №11/23 від 12.01.23 р.).

Результати дослідження

Середня тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів I групи становила $19,9 \pm 1,66$ ліжко-днів і $14,7 \pm 0,91$ ліжко-днів ($p < 0,01$) – пацієнтів II групи. Гендерний розподіл пацієнтів з супутнім ЦД: 13 (43,33 %) осіб чоловічої і 17 (56,67%) – жіночої статі. Серед пацієнтів без ЦД: 15 (50%) осіб чоловічої статі і 15 (50%) – жіночої статі. Середній вік хворих I групи становив $66,70 \pm 1,47$ рр., II групи – $60,13 \pm 2,21$ рр. За даними дослідження встановлено, що тяжкий перебіг хвороби спостерігали у 25 (83,3%) пацієнтів I групи і 10 (33,3%) – II групи; середньої тяжкості у 5 (16,7%) пацієнтів з супутнім ЦД2 і 20 (66,7%) у пацієнтів без супутнього ЦД. Аналізуючи розвиток дихальної недостатності, встановлено, що в I групі ДН I ст. (SpO_2 крові в межах 85-94 %) спостерігалася у 15 (50%) пацієнтів, ДН II ст. (SpO_2 75-85%) – у 5 (16,7%) пацієнтів, ДН III ст. ($SpO_2 < 75$ -85%) – у 3 (10%) пацієнтів. У хворих без ЦД ДН I ступеня мала місце у 9 (30%) пацієнтів, ДН II ступеня – у 4 (13,3%) пацієнтів. Згідно з результатами дослідження пацієнти із супутнім ЦД 2 типу мали подібну картину клінічних характеристик з пацієнтами без ЦД: підвищення температури, кашель, нежить, головний біль, загальну слабкість, біль в м'язах, втрату нюху та смаку. Проте, пацієнти I групи частіше подавали скарги на загальну слабкість (86,7% проти 53,3%), головний біль (30% проти 20%), втрату нюху (30% проти 16,7%).

Згідно даних лабораторних методів діагностики встановили, що у групі хворих з ЦД рівень лейкоцитів був вищим, ніж у хворих без ЦД: $(10,77 \pm 0,81) \cdot 10^9$ /л проти $(7,68 \pm 0,57) \cdot 10^9$ /л, $p < 0,01$. На тлі лейкоцитозу мала місце лімфопенія, яка прослідковувалася як в пацієнтів I ($1,01 \pm 0,10$ %), так і II групи ($1,40 \pm 0,10$ %), $p < 0,001$. Середнє значення рівня нейтрофілів у пацієнтів I групи ($6,12 \pm 0,22$) достовірно відрізнялося від такого у осіб II групи ($4,89 \pm 0,54$), $p < 0,05$. Коефіцієнт співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів вище 3,13, як маркер тяжкого перебігу, реєструвався у 28 (93,3%) хворих з ЦД та тільки в 16 (53,33%) хворих без ЦД. Слід зазначити, що еозинопенія була притаманною як для хворих з ЦД ($0,01 \pm 0,00$ %), так і для хворих без ЦД ($0,04 \pm 0,00$ %), $p < 0,05$. Середнє значення ШОЕ було вищим у I групі пацієнтів $-31,53 \pm 2,38$ проти $19,17 \pm 2,07$ мм/год, ($p < 0,001$). Рівень глюкози в групі пацієнтів з ЦД2 ($15,13 \pm 0,64$ ммоль/л) очікувано достовірно перевищив аналогічні показники у групі пацієнтів без ЦД ($4,85 \pm 0,12$ ммоль/л), $p < 0,001$. Рівень глікозильованого гемоглобіну також достовірно відрізнявся у пацієнтів I ($15,13 \pm 0,64$) і II ($4,85 \pm 0,18$) групи, $p < 0,001$.

Середні показники креатиніну у пацієнтів з ЦД достовірно не відрізнялися від таких у пацієнтів без ЦД ($p > 0,1$), а їх значення становили $121,78 \pm 11,42$ мкмоль/л та $102,18 \pm 4,0$ мкмоль/л. Стосовно рівня сечовини, то в I групі пацієнтів він становив $8,66 \pm 1,10$ ммоль/л, у II групі - $6,24 \pm 0,44$ ммоль/л ($p < 0,05$). Середні значення АЛТ і АСТ у пацієнтів з ЦД достовірно не відрізнялись від

таких у групі без ЦД, а їх значення складали: АЛТ – $32,22 \pm 5,97$ Од/л та $30,87 \pm 3,57$ Од/л ($p > 0,1$), АСТ – $28,56 \pm 6,10$ Од/л та $26,93 \pm 2,58$ Од/л ($p > 0,1$).

При визначенні рівня ендотеліну сироватки крові встановили, що в групі хворих з ЦД2 він був значно вищий – $67,19 \pm 0,06$ нг/мл, ніж у пацієнтів без ЦД – $12,69 \pm 1,13$ нг/мл, та суттєво перевищував середнє значення у групі практично здорових осіб – $1,17 \pm 0,06$ нг/мл, $p < 0,01$. Варто відмітити, що показники Д-димеру сироватки крові були підвищені у хворих обох груп. Проте середні значення в пацієнтів I групи достовірно перевищували середні значення у осіб II групи: $1543,20 \pm 254,01$ і $522,74 \pm 39,45$ нг FEU/мл відповідно ($p < 0,001$).

Рівень інтерлейкіну-6 сироватки крові у хворих I групи становив $55,92 \pm 6,88$ пг/мл та більше як удвічі достовірно перевищував такий у пацієнтів II групи – $23,80 \pm 3,70$ пг/мл, $p < 0,01$. Згідно даних, які ми отримали в результаті проведеного дослідження, встановили, що рівень СРБ був підвищений в обох групах. Проте, у групі хворих з ЦД2 він був практично вдвічі вищий – $33,60 \pm 4,62$ мг/л, ніж в групі без ЦД – $14,01 \pm 4,07$ мг/л. Аналізуючи рівень прокальцитоніну у пацієнтів I групи – $0,78 \pm 0,03$ мг/мл, відмітили, що він достовірно перевищував рівень у хворих II групи – $0,56 \pm 0,05$ мг/мл, $p < 0,001$. Показники феритину сироватки крові в пацієнтів I групи – $612,50 \pm 30,39$ мкг/л, – також вдвічі перевищували рівень у осіб II групи – $282,03 \pm 22,29$ мкг/л, $p < 0,001$.

Таким чином, в нашому дослідженні ми встановили, що пацієнти із супутнім ЦД більш схильні до тяжкого перебігу COVID-19 (83%), тривалість перебування в стаціонарі їх довша. Це дозволяє нам стверджувати, що ЦД є фактором ризику при COVID-19, обтяжує її перебіг, що також відповідає даним літератури (Yin, 2021). При проведенні лабораторних досліджень в гемограмі спостерігали достовірно вищі показники кількості лейкоцитів, нейтрофілів та підвищеного ШОЕ, зниження лімфоцитів і еозинофілів у пацієнтів з ЦД, що корелює з даними літератури (Wang, 2020). Показники рівня глюкози в крові пацієнтів I групи перевищували відповідні у пацієнтів II групи. Вищі показники зустрічалися у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Така тенденція також прослідковується в даних літератури і розглядається як маркер тяжкості захворювання (Khunti, 2021). Дослідження показало, що у пацієнтів із ЦД2 рівень Д-димеру втричі перевищив результати в групі пацієнтів без ЦД, що свідчить про надмірну активацію системи гемостазу. Високі рівні Д-димеру супроводжувалися тяжким перебігом хвороби, що корелює з даними літератури (Hashim, 2022). Показники ендотеліну-1 були підвищені у пацієнтів обох груп, проте чітко прослідковуємо достовірно вищі результати у хворих I групи, що вказує на те, що супутній ЦД є важливим фактором, що впливає на розвиток ендотеліної дисфункції і перебіг хвороби (Varga, 2020). Високі рівні СРБ, феритину, інтерлейкіну-6 у сироватці крові є ключовими маркерами прогресування захворювання та предиктором тяжкості, вказують на розвиток цитокінового шторму у пацієнтів (Zeng, 2020). СРБ, як правило, значно підвищується на ранній стадії запалення. Феритин є важливим медіатором імунної дисрегуляції, і його рівень був тісно пов'язаний із тяжкістю захворювання (Gomez-Pastora, 2020).

Висновки

1. У хворих на ЦД 2 типу перебіг коронавірусної хвороби був достовірно тривалішим і тяжчим, та значно частіше ускладнювався явищами дихальної недостатності I-III ст.
2. Рівні ендотеліну-1 та Д-димеру у хворих на COVID-19 із ЦД2 були достовірно вищими в порівнянні з хворими без супутнього ЦД, що свідчило про більш виражену ендотелію дисфункцію при даній поєднаній патології.
3. У хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2 типу достовірно частіше, ніж у групі порівняння, реєстрували підвищення активності гострофазових показників сироватки крові (IL-6, СРБ, прокальцитоніну, феритину).

Література

Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., et al. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, 383, 120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.

Gomez-Pastora, J., Weigand, M., Kim, J., et al. (2020). Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin. Chim. Acta*, 509, 249-251. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033>.

Hashim Ibrahim Elbashir, I., Kamal Ali Mohamed, H., Adam Essa, M. E., et al. (2022). Comparison between D-dimer levels in diabetic and non-diabetic positive COVID-19 adult patients: A hospital-based study. *Endocrinol Diabetes Metab*, 5(4), e349. <https://doi.org/10.1002/edm2.349>.

Khunti, K., Del Prato, S., Mathieu, C., et al. (2021). COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care*, 44(12), 2645-2655. <https://doi.org/10.2337/dc21-1318>.

Lim, S., Bae, J. H., Kwon, H. S., et al. (2021). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*, 17, 11–30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>.

Maruhashi, T., Higashi, Y. (2021). Pathophysiological Association between Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction. *Antioxidants (Basel)*, 10(8), 1306. <https://doi.org/10.3390/antiox10081306>.

Pryshliak, O. Ya., Marynchak, O. V., Kondryn, O. Ye., et al. (2023). Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women. *JOURNAL of MEDICINE and LIFE*, 16(5), 766-772. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0044>.

Sharma, P., Behl, T., Sharma, N., et al. (2022). COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality. *Biomed Pharmacother*, 151, 113089. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113089>.

Tylishchak, Z., Pryshliak, O., Skrypnyk, N., et al. (2023). Coronavirus disease (COVID-19) in patients with type 2 diabetes mellitus: clinical and laboratory peculiarities. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*, 30(1), 9-15. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1224>.

Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 395, 1417–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).

Wang, H., Xing, Y., Yao, X., et al. (2020). Retrospective study of clinical features of Covid-19 in inpatients and their association with disease severity. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e927674-1. <https://doi.org/10.12659/MSM.927674>.

Yin, Y., Rohli, K. E., Shen, P., et al. (2021). The epidemiology, pathophysiological mechanisms, and management toward COVID-19 patients with Type 2 diabetes: A systematic review. *Prim Care Diabetes*, 15(6), 899-909. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.08.014>.

Zeng, Z., Yu, H., Chen, H., et al. (2020). Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care*, 24, 525. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03255-0>.