

## Оригинальное исследование

DOI: 10.32415/jscientia\_2023\_9\_4\_35-41  
EDN: PTWRNZ**ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЧАСТОТА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ COVID-19****А. В. Алиева** 

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я. Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

 Алиева Анна Валерьевна — [annaalieva@yahoo.com](mailto:annaalieva@yahoo.com)

**ВВЕДЕНИЕ.** Повреждение эндотелия сосудов и гиперкоагуляция являются одной из основных причин постковидных осложнений. Целью нашей работы явилось изучение эндотелиальной дисфункции и тромботических осложнений в различные сроки после COVID-19 у больных с сахарным диабетом 2 типа.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Нами было проведено поперечное исследование 135 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, обратившихся для стационарного лечения в клинику РСНПЦМЭ (Ташкент, Узбекистан) в течение 3–24 месяцев после острого периода COVID-19. Оценивались следующие лабораторные показатели: фибриноген, МНО, АЧТВ, D-димер, фактор Виллебранда, молекулы клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Несмотря на нормальные или близкие к нормальным показатели МНО, АЧТВ и фибриногена, у многих пациентов до 24 месяцев после перенесенной инфекции персистировали повышенные уровни D-димера (41,4 % случаев), фактора Виллебранда (27,6 % случаев) и сосудистых молекул клеточной адгезии. Концентрации ICAM-1 и VCAM-1 не имели статистически значимых корреляций со степенью компенсации сахарного диабета (уровнем HbA1c). В различные сроки после COVID-19 регистрировались случаи ишемической формы синдрома диабетической стопы и тромбозы с поражением кавернозного синуса и верхних конечностей.


**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** С учетом полученных результатов пациенты с сахарным диабетом 2 типа после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, нуждаются в тщательном мониторинге, причем, помимо оценки стандартных показателей коагулограммы, диагностическое значение может иметь определение уровня молекул клеточной адгезии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет, постковидный синдром, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция, молекулы клеточной адгезии, ICAM-1, VCAM-1, тромботические осложнения.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Алиева А.В. Показатели эндотелиальной дисфункции и частота тромботических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в различные сроки после COVID-19 // *Juvenis scientia*. 2023. Том 9. № 4. С. 35-41. DOI: 10.32415/jscientia\_2023\_9\_4\_35-41. EDN: PTWRNZ.



## Original article

DOI: 10.32415/jscientia\_2023\_9\_4\_35-41  
EDN: PTWRNZ**INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THE RATE OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AT DIFFERENT PERIODS AFTER COVID-19****A. V. Alieva** Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology  
Named after Academician Y. Kh. Turakulov, Tashkent, Uzbekistan Alieva Anna — [annaalieva@yahoo.com](mailto:annaalieva@yahoo.com)

**INTRODUCTION.** Damage to the vascular endothelium and hypercoagulation are two of the main causes of post-COVID-19 complications. The aim of our study was to evaluate endothelial dysfunction and thrombotic complications at different periods after COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus.

**PATIENTS AND METHODS.** We conducted a cross-sectional study of 135 patients with type 2 diabetes mellitus who applied for inpatient treatment at the RSSPMCE clinic (Tashkent, Uzbekistan) in the period from 3 to 24 months after the acute period of COVID-19. The following laboratory parameters were assessed: fibrinogen, INR, APTT, D-dimer, von Willebrand factor, and cell adhesion molecules (VCAM-1, ICAM-1).

**RESULTS.** Despite normal or near-normal INR, APTT and fibrinogen levels, many patients had elevated levels of D-dimer (41.4% of cases), von Willebrand factor (27.6% of cases) and vascular cell molecules up to 24 months after infection. The concentrations of ICAM-1 and VCAM-1 did not have statistically significant correlations with the degree of compensation of diabetes mellitus (HbA1c level). At various times after COVID-19, cases of ischemic forms of diabetic foot syndrome and thrombosis affecting the cavernous sinus and upper extremities were recorded.

**CONCLUSION.** Taking into account the results obtained, patients with type 2 diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection require careful monitoring, and, in addition to assessing standard coagulation parameters, determining the level of cell adhesion molecules may have diagnostic value.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus, post-COVID-19 syndrome, endothelial dysfunction, hypercoagulation, cell adhesion molecules, ICAM-1, VCAM-1, thrombotic complications.

**FOR CITATION:** Alieva AV. Indicators of endothelial dysfunction and the rate of thrombotic complications in patients with type 2 diabetes mellitus at different periods after COVID-19. *Juvenis scientia*. 2023;9(4):35-41. DOI: 10.32415/jscientia\_2023\_9\_4\_35-41.



## ВВЕДЕНИЕ

Постковидный синдром, согласно определению ВОЗ, — это болезнь, которая развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение трех месяцев от начала заболевания COVID-19 и характеризуется наличием симптомов и последствий на протяжении не менее двух месяцев. Симптомы и последствия постковидного синдрома невозможно объяснить каким-либо альтернативным диагнозом<sup>1</sup>.

Причинами развития данного синдрома являются повреждение эндотелия сосудов, гиперкоагуляция и воспаление при коронавирусной инфекции, которые приводят к системным воспалительным реакциям, повреждающим практически все органы и ткани [1–3]. При этом эндотелиит может поддерживаться независимо от репликации вируса [4].

Целью нашей работы явилось изучение эндотелиальной дисфункции и тромботических осложнений в разные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции у больных с сахарным диабетом 2 типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено поперечное исследование 135 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, обратившихся для стационарного лечения в клинику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова (РСНПЦМЭ, г. Ташкент, Республика Узбекистан), в течение 3–24 месяцев после острого периода вирусной инфекции COVID-19.

Наличие осложнений оценивалось на момент обращения в клинику на основании критериев согласно действующих национальных стандартов лечения сахарного диабета 2 типа. Артериальная гипертензия (АГ) расценивалась как впервые возникшая при отсутствии указаний на наличие АГ в анамнезе и в медицинских записях пациента. Диагноз АГ выставлялся согласно действующим национальным стандартам при САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. при как минимум двукратном измерении с интервалом не менее 4 часов.

У всех обследованных лиц были изучены показатели коагулограммы — международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер, фактор фон Виллебранда. Уровни молекул клеточной адгезии ICAM и VCAM в сыворотке крови определялись количественно иммуноферментным методом. В связи с отсутствием референтных значений для показателей молекул клеточной адгезии ICAM и VCAM в качестве группы контроля исследовано 10 здоровых добровольцев в возрасте  $41 \pm 8$  лет, перенесших COVID-19 в 2020 г.

Полученные данные были проанализированы методами описательной статистики и представлены в виде абсолютных значений, в процентных долях и виде средних значений ( $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое, а  $SD$  — стандартное отклонение, или  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое, а  $m$  — стандартная ошибка среднего). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, среди обследованных пациентов по половой принадлежности преобладали женщины, за исключением лиц, поступивших в сроки 4–6 месяцев. Группы пациентов существенно не отличались по возрасту, уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) и АД. Все пациенты обратились в связи с недостижением целевых уровней гликемии.

36,3% пациентов получали антиагрегантную терапию. 2 пациента на сроках 13–18 месяцев получали пероральные антикоагулянты на момент обращения.

В таблице 2 представлены показатели эндотелиальной функции и коагулограммы обследованных пациентов.

Таким образом, у многих пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение как минимум 2 лет после COVID-19 сохраняется повышенный уровень

<sup>1</sup> Коронавирусная инфекция (COVID-19): постковидный синдром // ВОЗ. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).

Таблица 1

**Основные характеристики пациентов с сахарным диабетом 2 типа, обследованных в различные сроки после COVID-19**

Показатель	Значения в различные сроки после COVID-19, М±SD или абс. (%)				
	0–3 мес. (n=8)	4–6 мес. (n=5)	7–12 мес. (n=33)	13–18 мес. (n=60)	19–24 мес. (n=29)
Мужской пол	2 (25,0%)	4 (80,0%)	16 (48,5%)	25 (41,7%)	9 (31,0%)
Возраст, лет	57,6±8,8	55,0±3,3	59,5±7,8	59,7±7,7	62,0±8,2
HbA1c, %	8,60±2,56	7,68±2,24	9,29±2,34	9,17±1,84	9,09±1,92
САД, мм рт.ст.	128,8±24,7	122,0±12,9	128,9±12,9	128,3±15,6	129,6±20,4
ДАД, мм рт.ст.	83,8±13,2	74,0±4,9	83,9±8,1	80,5±9,7	81,0±8,4
Получали антиагреганты	3 (37,5%)	4 (80%)	9 (27,3%)	18 (30%)	15 (55,2%)

D-димера, максимальное повышение наблюдается через 4–6 месяцев после инфекции. В эти же сроки наблюдаются наиболее высокие уровни фактора Виллебранда. При этом выраженных отклонений основных показателей коагулограммы — фибриногена, АЧТВ и МНО не отмечается, что позволяет предположить, что контроль риска тромбозов и кровотечений в постковидный период с помощью стандартной коагулограммы будет недостаточным и неэффективным. Максимальное повышение уровня сосудистых молекул клеточной адгезии отмечено на сроках от 0 до 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции.

Корреляционный анализ не показал значимой связи между уровнем молекул клеточной адгезии и степенью компенсации диабета: коэффициент корреляции Пирсона  $r$  с уровнем HbA1c составил 0,08 для ICAM-1 ( $p>0,05$ ) и 0,19 для VCAM-1 ( $p>0,05$ ). Также не было выявлено значимой связи между уровнем молекул клеточной адгезии и уровнем фактора Виллебранда (коэффициент корреляции Пирсона  $r$  составил 0,16 ( $p>0,05$ ) для уровня ICAM-1 и 0,07 ( $p>0,05$ ) для уровня VCAM-1) и уровнем D-димера ( $r = -0,0003$ ,  $p>0,05$ , и  $r = -0,039$ ,  $p>0,05$ , соответственно).

В таблице 3 представлены сведения о видах и распространенности выявленных у пациентов осложнений.

Ишемическая форма синдрома диабетической стопы регистрировалась с частотой от 12,1 до 60%

на всем протяжении с максимальной частотой в срок до 4 до 6 месяцев после COVID-19. Сроки 7–18 месяцев после инфекции характеризовались регистрацией васкулитов в 40% случаев. Первые случаи тромбозов кавернозных синусов были зарегистрированы в период от 4 до 6 месяцев, в более поздние сроки после COVID-19 наблюдались синустромбозы и тромбозы артерий верхних конечностей, нехарактерные для сахарного диабета.

В периоды 1–3 месяца и 7–24 месяцев после COVID-19 отмечались случаи развития впервые зарегистрированной артериальной гипертензии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ключевых патофизиологических моментов COVID-19 является эндотелиальная дисфункция, патогенез которой довольно сложен, а в её развитие вовлечено огромное число молекул [5]. Повышение уровня VCAM-1 — одного из медиаторов сосудистого воспаления — является результатом обратимой активации эндотелиальных клеток сосудов в течение часов и дней после начала COVID-19 по типу II активации эндотелиальных клеток [5]. Данный тип активации приводит к образованию молекул прокоагулянтов и повышению риска тромбозов. И тем не менее, данный этап является обратимым по сравнению с последующими за ним апоптозом и некрозом.

В нашем исследовании уровень VCAM-1 был повышен в течение 24 месяцев после

Таблица 2

**Показатели эндотелиальной функции и коагулограммы  
у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в различные сроки после COVID-19**

Показатель	Значения в различные сроки после COVID-19, M±m или абс. (%)				
	0–3 мес. (n=8)	4–6 мес. (n=5)	7–12 мес. (n=33)	13–18 мес. (n=60)	19–24 мес. (n=29)
Повышение D-димера (с учетом возрастных референсных значений, количество пациентов, %)	1 (12,5%)	2 (40,0%)	12 (36,4%)	21 (35,0%)	12 (41,4%)
D-димер, мг/л (референтные значения 0–0,5 мг/л)	0,249±0,172	1,048±0,736	0,656±0,405	0,749±0,454	0,641±0,387
Повышение уровня фактора Виллебранда (количество пациентов, %)	1 (12,5%)	4 (80,0%)	11 (33,3%)	20 (33,3%)	8 (27,6%)
Фактор Виллебранда, (%) (референтные значения 50–150%)	135,00±44,86	205,60±92,09	138,14±38,10	150,94±65,98	134,62±46,24
Фибриноген, г/л	3,89±1,37	4,51±2,51	3,61±1,18	3,85±1,45	3,47±1,02
АЧТВ, с	23,29±3,49	23,58±3,12	23,69±2,78	25,42±5,54*	24,96±4,59
МНО	0,967±0,111	1,070±0,155	0,971±0,081	1,059±0,388	0,993±0,111
VCAM-1, нг/мл (контрольные значения 52,68–92,32 нг/мл)**	658,7±383,0	798,3±259,8	406,9±171,4	486,6±224,5	722,6±398,8
ICAM-1, нг/мл (контрольные значения 65,93–102,69 нг/мл)**	57,3±22,1	69,2±13,6	54,7±26,0	60,8±22,1	69,1±17,6

\* данные 2 пациентов, получавших пероральные антикоагулянты, не включены в анализ данного показателя

\*\* контрольные значения показателей 10 здоровых добровольцев.

COVID-19 и не был ассоциирован с повышением фактора Виллебранда или D-димера или другими нарушениями со стороны коагулограммы. Это означает, что при рутинной оценке коагулограммы, уровней D-димера и фактора Виллебранда можно упустить стадию протромботических изменений в микроциркуляторном русле.

Tong M. и соавт. показали значимое повышение уровня молекул клеточной адгезии при тяжелом течении COVID-19 с последующим снижением их уровня по мере выздоровления [5].

Vinayagam S. и Sattu T. в обзорной статье показали преимущества антикоагулянтной терапии при

COVID-19 [6]. До сих пор отсутствуют четкие рекомендации о длительности антикоагулянтной терапии в постковидном периоде. Другой проблемой являются случаи гипокоагуляции, которые, несмотря на редкость, имеют большое клиническое значение и достаточно трудно поддаются контролю и коррекции [7].

Salas A. и соавторы в своём *in vivo* исследовании на крысах показали, что предварительное подкожное введение гепарина не влияет на скорость образования VCAM-1 в ответ на индукцию воспаления фактором некроза опухоли альфа. Оценка проводилась авторами путем прижизненной ми-

Таблица 3

**Частота регистрации осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа  
в различные сроки после COVID-19**

Осложнение	Частота выявления в различные сроки после COVID-19, абс. (%)				
	0-3 мес. (n=8)	4-6 мес. (n=5)	7-12 мес. (n=33)	13-18 мес. (n=60)	19-24 мес. (n=29)
Ишемическая форма синдрома диабетической стопы	-	3 (60%)	4 (12,1%)	11 (18,3%)	5 (17,2%)
Васкулиты	3 (37,5%)	-	14 (42,4%)	24 (40,0%)	1 (3,4%)
Тромбозы (включая синус-тромбозы и тромбозы артерий верхних конечностей)	-	2 (40,0%)	2 (6,1%)	9 (15%)	2 (6,9%)
Впервые возникшая артериальная гипертензия	4 (50%)	-	7 (21,2%)	9 (15%)	9 (31,0%)

кроскопии мезентериальных сосудов с последующим *ex vivo* измерением уровня молекул в органах и тканях. При этом в своей работе авторы показали, что уровень VCAM-1 был разным, но высоким во всех тканях (лёгкие, сердце, поджелудочная железа, желудок, тонкий и слепой кишечник, толстая кишка, почки и мышцы), при этом максимально высоким уровень VCAM-1 был в лёгких и почках, затем в сердце и поджелудочной железе [8]. Это позволяет выдвинуть гипотезу о роли молекул клеточной адгезии в патогенезе аритмии и сахарного диабета в постковидном периоде.

Hippelsteel J.A. и соавт. в мини-обзоре показали потенциальную роль гепарина в профилактике тяжёлого течения COVID-19: наряду с антикоагулянтным эффектом предполагается наличие у гепарина противовирусного эффекта вследствие подавления взаимодействия спайк-протеина вируса с поверхностью эндотелиальных или эпителиальных клеток, а также подавление инфильтрации воспалительными клетками и подавление каскада провоспалительных реакций. Однако вопрос длительности назначения гепарина после реконвалесценции от COVID-19 остаётся открытым [9].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эндотелиальная дисфункция и повышенный риск тромботических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа могут сохраняться как минимум в течение 24 месяцев после COVID-19. Поэтому пациенты с сахарным диабетом 2 типа после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, нуждаются в тщательном мониторинге, причем, помимо оценки стандартных показателей коагулограммы, диагностическое значение может иметь определение уровня молекул клеточной адгезии, что требует дальнейшего изучения.

**Финансирование:** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства инновации Республики Узбекистан в рамках научного гранта № А-СС-2021-139 «Разработка алгоритмов диагностики, профилактики и лечения COVID-19 и его осложнений при гипергликемических состояниях и сахарном диабете».

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Tariq R, Saha S, Furqan F, et al. *Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis*. Mayo Clin Proc. 2020;95(8):1632-1648. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.003.

2. Walitt B, Bartrum E. *A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes*. Pain Rep. **2021**;6(1):e887. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000887.
3. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. *Covid-19 and the digestive system*. J Gastroenterol Hepatol. **2020**;35(5):744-748. DOI: 10.1111/jgh.15047.
4. Montezano AC, Camargo LL, Mary S, et al. *SARS-CoV-2 spike protein induces endothelial inflammation via ACE2 independently of viral replication*. Sci Rep. **2023**;13(1):14086. DOI: 10.1038/s41598-023-41115-3.
5. Tong M, Jiang Y, Xia D, et al. *Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients*. J Infect Dis. **2020**;222(6):894-898. DOI: 10.1093/infdis/jiaa349.
6. Vinayagam S, Sattu K. *SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs*. Life Sci. **2020**;260:118431. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118431.
7. Хайдарова Ф.А., Алиева А.В., Камалова Х.А., и др. *Случай синдрома Фишера-Эванса у пациентки с сахарным диабетом 2 типа после COVID-19* // Juvenis Scientia. **2022**. Т. 8. № 1. С. 42-48. [Khaydarova FA, Alieva AV, Kamalova KA, et al. *A case of Fisher-Evans Syndrome in a patient with type 2 diabetes mellitus after COVID-19*. Juvenis Scientia. **2022**;8(1):42-48. (in Russ)]. DOI: 10.32415/jscentia\_2022\_8\_1\_42-48. EDN: CIEBNN.
8. Salas A, Sans M, Soriano A, et al. *Heparin attenuates TNF-alpha induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism*. Gut. **2000**;47(1):88-96. DOI: 10.1136/gut.47.1.88.
9. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, et al. *Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. **2020**;319(2):L211-L217. DOI: 10.1152/ajplung.00199.2020.

#### АВТОР [AUTHOR]

✉ Алиева Анна Валерьевна, PhD, заместитель главного врача Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Я. Х. Туракулова; ORCID: 0000-0002-4921-4494; email: annaalieva@yahoo.com.

✉ Alieva Anna Valerievna, PhD, Deputy Chief Medical Officer of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology Named after Academician Y. Kh. Turakulov; ORCID: 0000-0002-4921-4494; email: annaalieva@yahoo.com.

Поступила в редакцию: 13.06.2023

Принята к печати: 24.08.2023

Опубликована: 30.08.2023