

*Т. В. Чабан, В. М. Бочаров, С. М. Солтик*

## ПОРУШЕННЯ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА COVID-19 ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 578.834.11:612.24-005.6:616.379-008.64:616-005.1-08

*Т. В. Чабан, В. М. Бочаров, С. М. Солтик*

### ПОРУШЕННЯ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА COVID-19 ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Епідемія COVID-19, викликана новим коронавірусом, характеризується важким перебігом у пацієнтів, залучених в іншу, неінфекційну епідемію – цукровий діабет (ЦД), що вже багато років набирає темп. Сьогодні, за даними Міжнародної діабетичної федерації, у світі налічується 463 мільйони хворих на ЦД. Тяжкість епідемії COVID-19 значною мірою пояснюється частим поєднанням двох цих патологій. На підставі накопичених знань з попередніх епідемій грипу і вже наявних за поточною можна стверджувати, що ЦД та ожиріння є предикторами тяжкого перебігу COVID-19 та смерті. З іншого боку, SARS-CoV-2 може посилювати течію ЦД, викликаючи значний дисбаланс компонентів системи судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу з розвитком порушень, які характеризуються активацією системи згортання крові. У статті обговорено механізми взаємозв'язку між коронавірусною інфекцією та ЦД, позначено наслідки їх взаємного впливу. Тяжкість захворювання визначає тактику лікування та вибір цукрознижувальної терапії.

**Ключові слова:** коронавірусна інфекція COVID-19, цукровий діабет, система гемостазу, судинно-тромбоцитарний гемостаз.

UDC 578.834.11:612.24-005.6:616.379-008.64:616-005.1-08

*T. V. Chaban, V. M. Bocharov, S. M. Solytk*

### DAMAGE TO THE VASCULAR PLATELET LANKA TO HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH COVID-19 WITH CONCOMITANT CIRCULATORY DIABETES

*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

The COVID-19 epidemic, caused by a new coronavirus, is characterized by a severe course in patients with, diabetes mellitus (DM), the non-infectious epidemic of which occurs last years. According to the International Diabetes Federation, there are 463 million people in the world with diabetes. The severity of the COVID-19 epidemic is increased due to the frequent combination of these two pathologies. Based on knowledge from previous influenza epidemics and recent COVID-19 pandemic data, it can be stated that diabetes and obesity are predictors of severe COVID-19 and death. On the other hand, SARS-CoV-2 may exacerbate the course of diabetes, causing a significant imbalance of the components of the vascular – platelet hemostasis system with the development of disorders characterized by activation of the blood coagulation system. The correlation between coronavirus infection and diabetes, the consequences of their interaction were provided in the article. The severity of the disease determines the tactics of treatment and the choice of antidiabetic therapy.

**Key words:** coronavirus infection COVID – 19, diabetes mellitus, hemostasis system, vascular – platelet hemostasis.

Епідемія COVID-19, викликана новим коронавірусом, характеризується важким перебігом у пацієнтів з різними хронічними захворюваннями, особливо у стадії декомпенсації. Тяжкість епідемії COVID-19 на фоні цукрового діабета (ЦД) значною мірою пояснюється частим поєднанням цих двох патологій. На підставі накопичених знань по попереднім епідеміям грипу і вже наявних за поточною можна стверджувати, що ЦД і ожиріння є предикторами тяжкого і критичного перебігу COVID-19 і смерті. З іншого боку, SARS-CoV-2 може посилювати тяжкість перебігу ЦД, впливаючи безпосередньо на бета-клітини підшлункової залози (ПЗ), пошкоджуючи їх, а також викликаючи пошкодження печінки, посилюючи інсулінорезистентність [1; 4].

В Україні кількість хворих особливо виросла під час літнього відпочинку, коли почалось масова міграція туристів, особливо в південних регіонах країни.

Коронавірусна інфекція COVID-19 – поліорганне, гостре інфекційне захворювання, що викликається

вірусом SARS-CoV-2, характеризується активацією системи гемостазу, що в найбільш важких випадках може призводити до розвитку гіперкоагуляції та коагулопатії споживання. В даний час залишається неясним, чи є COVID-19 безпосередньою причиною цих порушень або вони виникають у міру прогресування інфекційного процесу. При COVID-19 залишається невідомою і частота безсимптомних і клінічно виражених тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), що багато в чому пов'язано з труднощами їх діагностики (проблеми інструментального обстеження хворих, що лежать на животі, прагнення обмежити залучення додаткового обладнання і персоналу) [2; 4; 6]. Разом з тим за деякими даними, частота венозних і артеріальних тромбозів у тяжко хворих COVID-19 досить висока. Так, у 184 хворих на пневмонію при COVID-19, що знаходилися в блоках інтенсивної терапії стаціонарів в Данії, 13% з яких померли, був діагностований тромбоз глибоких вен (ТГВ), тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), ішемічний інсульт, інфаркт міокарда або артеріальна тромбоемболія відзначені в 31% випадків. При цьому переважали об'єктивно

підтверджені венозні ТЕУ (27%, у більшості – ТЕЛА), в той час як частота артеріальних тромбозів становила лише 3,7%. За даними одноцентрового ретроспективного дослідження, в Китаї у хворих з тяжкою пневмонією при COVID-19, що знаходилися в блоці інтенсивної терапії, частота тромбозу вен нижніх кінцівок становила 25% [1]. При аналізі 107 хворих на пневмонію при COVID-19 послідовно надійшли в блок інтенсивної терапії м. Лілль (Франція), частота виявлення ТЕЛА склала 20,6% і виявилася набагато вище, ніж у хворих схожою тяжкістю за аналогічний період 2019 (6,1%). При аутопсії описані також мікротромби в дрібних судинах легенів за відсутності ТЕУ [1; 2; 3].

Роль і причини виникнення цих порушень (специфічний вплив вірусної інфекції, запалення, прогресуюча коагулопатія) активно обговорюються.

Світові та вітчизняні дані свідчать про більш високу смертність пацієнтів з ЦД внаслідок COVID-19, що визначає високу актуальність аналізу факторів ризику несприятливих наслідків захворювання при ЦД для обґрунтування тактики ведення даної категорії пацієнтів.

Цукровий діабет, як супутнє захворювання при COVID-19, розглядається в якості одного із значущих чинників ризику розвитку несприятливих наслідків більш тяжкого перебігу інфекції в умовах гіперглікемії та інших обтяжливих факторів у даних пацієнтів, таких як літній вік, ожиріння, висока частота супутньої патології (артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання). Частка хворих на ЦД серед захворілих COVID-19 становить близько 30% від всіх хворих в Україні. При цьому, незважаючи на неухильне зростання числа публікацій, присвячених аналізу різних чинників ризику тяжкого перебігу COVID-19 при ЦД і його ускладнень, прогресивно зростає і кількість протиріч щодо тактики ведення даної категорії пацієнтів, чому сприяють невеликий обсяг і різномірність вибірок в дослідженнях, а також висока швидкість аналізу інформації. Так, верифіковані дані про вплив різних класів цукрознижувальних препаратів на результати COVID-19 при ЦД в даний час практично відсутні [4; 5; 6; 7].

Серед показників, що характеризують стан системи гемостазу та пов'язаних з тяжкістю захворювання і його прогнозом, при COVID-19 з ЦД вказують підвищення рівня D – дімеру, збільшення протромбінового часу, а також тромбінового і активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Якщо спочатку може відзначатися підвищення концентрації фібриногену, а потім, у міру прогресування хвороби, рівні фібриногену і антитромбіну в крові знижуються. Тромбоцитопенія також пов'язується з тяжкістю і прогнозом захворювання, але досить рідко буває вираженою. Один з факторів, що сприяють активації системи згортання крові, – зростання концентрації прозапальних цитокінів, що укладається в концепцію взаємозв'язку між запаленням і тромбозом (так званий «імунотромбоз») [7; 8; 10–16].

При виникненні ЦД і COVID-19 відбувається значний дисбаланс компонентів системи гемостазу, і розвиваються порушення, які характеризуються активацією

системи згортання крові. Однак в дійсності виникають більш складні ситуації, а саме – виражене посилення адгезивної і агрегаційної потенціалу, підвищення антиагрегаційної функції тромбоцитів. З кровотоку починають швидко зникати активні тромбоцити, що призводить до розвитку патологічного внутрішньосудинного згортання крові, що завершується зазвичай тромбоутворенням, зупинкою кровообігу в обмінних мікросудинах і капіляротрофічної недостатністю. Це, в свою чергу, сприяє неефективного транскапілярного обміну з формуванням функціональної недостатності клітини, органу, тканини. В даний час визнано багатьма дослідниками, що з зазначеними порушеннями гемостазу протікає всякий патологічний процес в організмі незалежно від етіології і локалізації. При патологічній активації мікроциркуляторного гемостазу порушення агрегаційної функції тромбоцитів можуть проявлятися як у вигляді гіпер- так і гіпоагрегації, ступінь вираженості її відхилень визначається активністю патологічного процесу. Крім того, розлади тромбоцитарного гемостазу можуть бути пов'язані зі зміною кількості кров'яних пластинок, найчастіше це тромбоцитоз, коли їх кількість більш ніж 450 тис. / мкл, а так само якісної структури самих тромбоцитів або їх поєднанням. У цьому випадку можливе подання про гіпофункції кров'яних пластинок як про тромбоцитарної агрегації споживання [6; 14; 16].

Діабетичні розлади, в свою чергу, запускають природні механізми активації тромбоцитів і знижують рівні ендogenous інгібіторів активності тромбоцитів. На порушення функції тромбоцитів впливає хронічна гіперглікемія. В нормі утворення тромбоцитарного згустку проходить 4 стадії: спазм пошкодженої артерії, адгезія і агрегація тромбоцитів, ретракція утворення тромбу [15]. Його морфологічний субстрат формують тромбін і серинова протеаза. Остання регулює агрегацію тромбоцитів через експресію G – протеїнів'язаної протеази – 1 PAR-I. В умовах підвищеного рівня глюкози в крові, в тому числі за рахунок осмотичного дії, відбувається глікірування поверхневих білків тромбоцитів з подальшим підвищенням концентрації медіаторів, стимулюючих їх активацію – протеїнази C і PAR – I, що призводить до надмірного утворення тромбіну, зміни структури кров'яних пластинок і підвищенню їх адгезивних властивостей. При цьому поступово підвищується рівень P – селектину, великої молекули, експресіруємих тромбоцитами, що призводить до розвитку тромбоцитарно-лейкоцитарної адгезії [16].

У пацієнтів з ЦД навіть за відсутності COVID-19 концентрація P-селектину перевищує нормальний рівень і залежить від тривалості захворювань [10; 12; 13].

При хронічній гіперглікемії змінюється не тільки морфологія тромбоцитів, але і прискорюється їх продукція. Відповідно, концентрація ретикулярних форм, менш стійких до зовнішніх впливів, також збільшена. Ці дані вказують, що чим вище відсоток циркулюючих ретикулярних тромбоцитів, тим нижче чутливість до основних складових, які супроводжують подвійний ефект антитромботичної терапії, як до аспірину, так і до клопидогрелю [14; 15; 16].

Дефіцит інсуліну та інсулінорезистентність також здатні впливати на функціональні можливості

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

тромбоцитів. Якщо при ЦД 1 типу відбувається аутоімунне руйнування В-клітин підшлункової залози і виникає абсолютний дефіцит секреції інсуліну, то для ЦД 2 типу характерні резистентність до дії інсуліну і компенсаторна реакція у вигляді його гіперсекреції. У підсумку формується інсулінорезистентний стан, яке впливає на зміну функції тромбоцитів за допомогою різних механізмів. Один з них пов'язаний з субстратом інсулінового рецептора (CIR), який являє собою великий цитоплазматичний білок [7–10; 16].

Слід зазначити, що зміни гемостазу при ЦД та COVID-19 залишаються до кінця не вивченими і потребують більш детального дослідження.

### Висновки:

1. У хворих на коронавірусну інфекцію COVID-19 із супутнім ЦД спостерігається певний дисбаланс компонентів судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, що призводить до активації системи згортання крові.

2. Наявність ЦД, гіперглікемії в свою чергу, сприяє активації протеїнкінази C і PAR – I, що призводить до надмірного утворення тромбіну, підвищення адгезивних властивостей тромбоцитів, прискорення їх продукції.

3. При призначенні патогенетичного лікування хворим на COVID-19 із супутнім ЦД слід використовувати препарати з антикоагулянтним механізмом дії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.
2. Yang L, Chan KP, Lee RS, Chan WM, Lai HK, Thach TQ et al. Obesity and influenza associated mortality: evidence from an elderly cohort in Hong Kong. *Prev Med.* 2013;56(2):118–123.
3. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A (N1) disease. *PLoS One.* 2010;15;5(3):e9694. doi:10.1371/journal.pone.0009694.
4. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell LF, Chernyak Y et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *Br Med J.* 2020;369: m1966. doi: org/10.1136/bmj.m1966.
5. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi:10.1002/oby.22831.
6. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi: 10.1093/cid/ciaa415.
7. Xue T, Li Q, Zhang Q, Lin W, Wen J, Li L et al. Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak: a retrospective study in a single center. *medRxiv.* 2020. [Published online 2 April 2020]. doi:10.1101/2020.03.31.20048579.
8. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
9. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23(4):177–183.
10. Batlle D, Soler MJ, And Ye M. ACE2 and Diabetes: ACE of ACEs? *Diabetes.* 2010;59(12):2994–2996. doi: 10.2337/db10-1205.
11. Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, Andrikopoulos S, Thomas MC, Cooper ME. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes.* 2004;53(4):989–997.
12. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3067–3075.
13. Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, Scholey JW, Herzenberg AM. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(12):1610–1616.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE 2 and TMPRSS 2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
15. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Singlecell RNA expression profiling of ACE 2, the putative receptor of Wuhan COVID-19. 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi.org/10.1101/2020.01.26.919985.
16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virology.* 2020;94(7):127–120. doi:10.1128/JVI.00127-20.

Надійшла до редакції 16.12.2022 р.

Прийнята до друку 27.12.2022 р.

Електронна адреса для листування [slavun.dessa@gmail.com](mailto:slavun.dessa@gmail.com)