

[DOI:10.26104/NTTIK.2023.23.47.031](https://doi.org/10.26104/NTTIK.2023.23.47.031)

*Тхилаев М.М., Таалайбеков М.Т.*

**КАНТ ДИАБЕТИ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДАГЫ КОРОНАВИРУСТУК  
ИНФЕКЦИЯНЫН ӨНУГҮҮ ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ ЖАНА ЖҮРҮШҮ**

*Тхилаев М.М., Таалайбеков М.Т.*

**ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

*M. Tkhilaev, M. Taalaibekov*

**FEATURES OF THE DEVELOPMENT AND COURSE OF CORONAVIRUS  
INFECTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

УДК: 616.98.578.834

2019-жылы коронавирустук оорунун очогу табылгандан бери, изилдөөлөрдүн басымдуу көпчүлүгү буга чейин диабет, семирүү, гипертония, рак жана жүрөк-кан тамыр оорулары менен ооруган адамдарда коронавирус 2 SARS-CoV-2 респиратордук синдромуна оор инфекциясынын эң начар натыйжасын тастыктады. Ошо сыяктуу эле, кант диабетти өзү глобалдык коомдук саламаттык көйгөйлөрүнүн негизги себептеринин бири болуп саналат, бул коомдук ден соолукка, ошондой эле социалдык-экономикалык өнүгүүгө оор глобалдык жүктү жүктөйт. Кант диабетти да, SARS-CoV-2 инфекция да көп системалуу органдардын жетишсиздигинин патогенезин жана оордугун индукциялоо үчүн көз карандысыз жөндөмгө ээ, ал эми бул эки себептин чогуу жашоосу оорунун өрчүшүн тездетип, оорунун оордугун күчөтүшү мүмкүн.

**Негизги сөздөр:** ангиотензин-конвертивдүү фермент, коронавирус оорусу, кант диабетти, гипергликемия, ренин-ангиотензин-альдостерон системасы, курч респиратордук синдром, иммунитет, татаалдашуу.

С момента обнаружения вспышки коронавирусной болезни в 2019 году было проведено подавляющее большинство исследований, которые подтвердили наихудший исход инфекции тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) у людей с ранее существовавшими заболеваниями, включая диабет, ожирение, гипертония, рак и сердечно-сосудистые заболевания. Точно также диабет сам по себе является одной из основных причин глобальных проблем общественного здравоохранения, которые ложатся тяжелым глобальным бременем на общественное здоровье, а также на социально-экономическое развитие. И диабет, и инфекция SARS-CoV-2 обладают независимой способностью индуцировать патогенез и тяжесть полисистемной недостаточности органов, в то время как сосуществование этих двух причин может ускорить скорость прогрессирования заболевания и усугубить тяжесть заболевания.

**Ключевые слова:** ангиотензинпревращающий фермент, коронавирусная болезнь, сахарный диабет, гипергликемия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, острый респираторный синдром, иммунитет, осложнения.

Since the discovery of the coronavirus disease outbreak in 2019, the vast majority of studies have confirmed the worst outcome of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in people with pre-existing conditions, including diabetes, obesity, hypertension, cancer and cardiovascular diseases. Similarly, diabetes itself is a major contributor to global public health problems that place a heavy global burden on public health as well as socioeconomic development. Both diabetes and SARS-CoV-2 infec-

tion have the independent ability to induce the pathogenesis and severity of multisystem organ failure, while the coexistence of these two culprits may accelerate the rate of disease progression and exacerbate disease severity.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme, coronavirus disease, diabetes mellitus, hyperglycemia, renin-angiotensin-aldosterone system, acute respiratory syndrome, immunity, complications.

Коронавирусное заболевание – COVID-19 стало причиной глобальной пандемии за последние три года. Его этиологическим фактором является SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавируса типа 2). Больные сахарным диабетом (СД), в отличие от здоровых людей, не страдающих хроническими заболеваниями, характеризуются более высокой заболеваемостью и смертностью от COVID-19. Известно, что сахарный диабет является многогранным метаболическим синдромом, который вызывает или усугубляет патофизиологию ряда осложнений, включая невропатию, нефропатию, ретинопатию, сердечно-сосудистые заболевания, легочную дисфункцию, дисфункцию желудочно-кишечного тракта и остеопороз. Сахарный диабет и его осложнения увеличиваются с каждым днем, сокращая продолжительность жизни и увеличивая стоимость диагностики и лечения.

Повышенный риск заражения SARS-CoV-2 у пациентов с диабетом может быть связан с индуцированной лекарственными препаратами экспрессией рецептора ангиотензинпревращающего фермента типа 2 (ACE-2). Некоторые гипогликемические препараты, такие как агонисты глюкагоноподобного пептида-1 и тиазолидиндионы, сверхэкспрессируют рецептор ACE-2 и, таким образом, облегчают проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Точно так же ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i) также облегчают проникновение вируса в клетки, опосредованно сверхэкспрессируя ACE-2, в основном при использовании вместе с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ACE-I). [1] Более того, лечение пациентов новыми гипогликемическими препаратами и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2)) в случае инфекции COVID-19

может быть связаны с более высоким риском осложнений, таких как обезвоживание и кетоацидоз. В сообщениях Mota et al. было подтверждено, что у больных сахарным диабетом, использующих инсулинотерапию, была продемонстрирована более низкая экспрессия ACE-2. Больным сахарным диабетом часто требуется антигипертензивное лечение из-за сопутствующей артериальной гипертензии, а ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE-1) и блокаторы рецепторов ангиотензина могут вызывать гиперэкспрессию ACE-2. [2] По мнению многих исследователей, облегченное проникновение вируса в клетки организма человека обусловлено повышенной экспрессией рецепторов ACE-2 в клеточных мембранах эпителия легких (альвеолярных клетках 2-го типа), кишечника, почки, а также сердечной мышцы.

Диабет предрасполагает пациентов к заражению инфекцией из-за нарушения функции иммунной системы. За этот факт ответственны: ингибирование фагоцитоза, снижение активности макрофагов и снижение способности нейтрофилов к хемотаксису в результате снижения количества интерферона (IFN- $\gamma$ ). Подчеркнута роль гликемического контроля у больных сахарным диабетом. Хотя, как упоминалось ранее это, по-видимому, не влияет на эффективность лечения инфекции, оно снижает вероятность пролиферации вируса в клетках. Другой возможной причиной повышенной восприимчивости к инфекции COVID-19 является повышение уровня фурина, протеазы 1 типа, связанной с клеточной мембраной. Было показано, что более высокие уровни фурина у больных диабетом облегчают проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Фурины опосредуют проникновение вируса в клетку человека путем расщепления и стимуляции белков SARS-CoV2 S1 и S2. Инфекция SARS-CoV-2 может осложнить диабет за счет повышения уровня глюкозы, что приводит к окислительному стрессу и воспалению, связывание ACE2 с ацинарными клетками и повреждение тканей, и ингибирование пролиферации лимфоцитов из-за гипергликемии.

Заражение SARS-CoV-2 вызывает более высокий уровень стресса и уровня глюкозы у пациентов с диабетом за счет секреции глюкокортикоидов и катехоламинов. Повышение уровня глюкокортикоидов и катехоламинов способствует нарушению иммунной функции, потенциально увеличивая риск инфекции. Повышенный уровень глюкозы также способствует репликации вируса и увеличивает вирусную нагрузку. Кохио и др. продемонстрировали, что клетки легочного эпителия, подвергшиеся воздействию гипергликемии, более восприимчивы к гриппозной инфекции и усиленной репликации вируса. Кроме того, гипергликемия способствует синтезу конечных продуктов гликирования (AGE), АФК и молекул, связанных с повреждением тканей, таких как провоспалитель-

ные цитокины и молекулы адгезии. Диабет представляет собой хроническое воспалительное заболевание, связанное с метаболической и сосудистой дисфункцией, что почти несомненно играет роль в большей восприимчивости к инфекциям.

У пациентов с диабетом связывание SARS-CoV-2 с ACE2 на внешней поверхности ацинарных клеток вызывает повреждение и приводит к тяжелому состоянию и повышению активности тромбоцитов и провоспалительному движению моноцитов, что приводит к сердечно-сосудистым осложнениям. У здоровых людей заражение SARS-CoV-2 может даже вызвать временную гипергликемию, как это произошло при SARS-CoV. Кроме того, сообщения о повышенных уровнях амилазы и липазы как в плазме, так и в моче потенциально подтверждают повреждение поджелудочной железы во время инфекции SARS-CoV-2, что предполагает возможность острого панкреатита.

Плохо контролируемый диабет с повышенным уровнем глюкозы подавляет пролиферацию лимфоцитов, нарушает функцию иммунных клеток, в том числе моноцитов/макрофагов и естественных киллеров (NK) и способствует активации комплемента. Нарушение иммунитета, в свою очередь, приводит к гиперчувствительности замедленного типа, ухудшая исход в отношении сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. В исследовании было продемонстрировано активация комплекса C5b-9 в кардиомиоцитах, которая индуцирует активацию ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и дополнительно способствует секреции провоспалительного фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ). [3] Исследования показали повышенное отложение фрагмента C3 в биоптатах легких и повышенный уровень 5a в плазме пациентов с COVID-19, что подтверждает дисфункцию комплемента, связанную с COVID-19, и потенциально привлекает внимание к предполагаемому использованию ингибиторов комплемента при этом заболевании.

Недавние исследования показали повышенный риск развития диабета у пациентов с COVID-19, у которых ранее не было диабета. PAC играет важную роль в регуляции сосудистой функции и артериального давления, а также в поддержании водно-электролитного гомеостаза. [4] Он содержит активную контррегуляторную систему с ANG II, продуктом ACE путем активации ACE-ANG-II/AT<sub>1</sub> рецептора R и вызывает вредные эффекты, включая вазоконстрикцию, гипертрофию, фиброз, пролиферацию, воспаление и окислительный стресс. При патологических состояниях этот путь становится преобладающим. Как упоминалось ранее, ACE2 экспрессируется во многих органах и играет важную роль в поддержании гомеостаза как в физиологических, так и в патофизиологических состояниях посредством оси RAAS и ACE2/ангиотензин-(1-7)/MAS. При активации ангиотензином-(1-7) анги-

отензин-(1-7)/Mas-рецептор (MAS) оказывает сосудорасширяющее, сосудозащитное, противовоспалительное, антипролиферативное и антифибротическое действие. [5] Сообщалось, что инфекция SARS-CoV-2 подавляет ACE-2 во многих органах, тем самым вызывая дисбаланс между RAS и ACE2/ангиотензин-(1-7)/MAS, локально и приводя к повреждению органов. Это может быть связано со снижением секреции инсулина и повышенной резистентностью к инсулину, что может вызвать активацию PAC, вызванную гипергликемией. Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 может также повышать дезинтегрин А и металлопротеазу-17 (ADAM17), которые играют важную роль в повышенном риске гипергликемии, инсулинорезистентности и воспаления путем активации различных провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  и Ил-6. Это усиление воспаления, в свою очередь, приводит к повреждению  $\beta$ -клеток. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов с диабетом и тяжелым течением COVID-19 наблюдается синдром цитокинового шторма, включая высокие уровни Ил-6 и TNF- $\alpha$ . Согласно Аль-Али и соавт., у 50% пациентов с COVID-19 развился диабет с повышенным уровнем HbA1c (> 10%) и ТГ (> 9%) наряду с повышенной гипергликемией после 20 недель инфекции SARS-CoV-2. Это может быть связано с повреждением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, секретирующих инсулин. [6] Снижение секреции инсулина приводило к повышению уровня глюкозы, усилению воспаления и прогрессированию заболевания. Согласно Fignani et al.,  $\beta$ -клетки имеют высокую экспрессию ACE2 и приводят к локальному клеточному воспалению. Недавние исследования продемонстрировали многомерный подход к выявлению последующих последствий после того, как инфекция SARS-CoV-2 повлияла на различные системы органов через сосудистую дисфункцию, опосредованную оксидом азота функцию микрососудов, вклад фактора фон Виллебранда в тромбоз и воспаление, что приводит к респираторным, сердечно-сосудистым, желудочно-кишечным, неврологическим, когнитивным, метаболическим и нефрологическим нарушениям наряду с анемией и общими болями в теле, а также к общему заболеванию. [7] Исследование Al-Aly et al. также показали использование различных терапевтических средств, включая обезболивающие, антидепрессанты, антигипертензивные и пероральные гипогликемические средства, увеличивающие риск наряду с доказательствами лабораторных отклонений в нескольких системах органов. Следовательно, постинфекционное время увеличивалось независимо от госпитализации пациента, но градиент риска увеличивается с тяжестью инфекции SARS-CoV-2 в зависимости от тяжелых состояний, с которыми столкнулись пациенты. Кроме того, их исследования выявили значительное ухудшение здоро-

вья у выживших после острой инфекции COVID-19 из-за пораженных органов дыхания, а также других систем органов-мишеней. Поэтому эти исследования предложили системе здравоохранения разработать подходы к лечению, позволяющие избежать хронических состояний у пациентов с COVID-19.

Имеющиеся данные также свидетельствуют о росте заболеваемости диабетом 1 типа у детей во время пандемии COVID-19. Недавнее когортное исследование показало повышенный риск диабета среди лиц в возрасте до 18 лет после COVID-19 (> 30 дней). Кроме того, в этих исследованиях было предложено, чтобы медицинские работники проводили скрининг диабета в этой возрастной группе с историей инфекции SARS-CoV-2. В исследовании также перечислены некоторые симптомы, в том числе частое мочеиспускание, повышенная жажда, повышенный голод, потеря веса, усталость или усталость, боль в животе, тошнота или рвота, которые подчеркивают важность стратегий профилактики COVID-19, включая вакцинацию и профилактику хронических заболеваний, и лечения в этой возрастной группе. Однако основной патологический механизм до сих пор не известен.

Множественные исследования свидетельствуют о том, что респираторные инфекции связаны с последующим повышенным риском развития диабета 1 типа. Исследование Лённрота и соавт. предположили, что респираторные инфекции вызывают аутоиммунитет островков Лангерганса. [8] Кроме того, Руиз и соавт. обнаружили двукратное увеличение заболеваемости диабетом во время пандемии гриппа А (H1N1). Точно так же в различных исследованиях сообщалось, что SARS-CoV-2 повреждает клетки поджелудочной железы, которые играют важную роль в синтезе инсулина. [9] Недавние сообщения предполагают, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к диабету 1 типа по сравнению с людьми, которые не инфицированы вирусом. Исследование Trieu et al. Обнаружили повышенную частоту новых случаев сахарного диабета 1 типа и сахарного диабета 2 типа у детей и подростков во время пандемии COVID-19 по сравнению с аналогичными временными рамками предыдущих двухлетних записей. В целом, трудно определить, вызван ли диабет 1 типа COVID-19 или это просто инфекция, вызвавшая ранее существовавшую. Если да, то остается неизвестным, является ли повреждение  $\beta$ -клеток из-за COVID-19 обратимым и какой долгосрочный патологический механизм будет продолжать развиваться.

Эндотелиальная дисфункция является еще одной серьезной проблемой при проявлениях COVID-19, связанных с диабетом. Эндотелий играет ключевую роль в физиологии и патофизиологии, поскольку он является первым органом, который подвергается лю-

бым повреждениям и повреждениям. Связь между вирусными инфекциями, воспалительными процессами и эндотелиальными клетками очень сложна. Было замечено присутствие вирусных компонентов в эндотелиальных клетках и эндотелиально-ассоциированное воспаление в различных органах, таких как легкие, сердце, почки, кожа и биопсия печени пациентов с COVID-19. Согласно Эвансу и соавт., эндотелиальная дисфункция является распространенным клиническим признаком, наблюдаемым у пациентов с COVID-19. Эндотелиальная дисфункция – это системное состояние, обнаруживаемое при различных заболеваниях, включая диабет, при котором эндотелий теряет свои физиологические свойства вазодилатации, фибринолиза и антиагрегации. [10] Патфизиология респираторных заболеваний у пациентов с диабетом является многофакторной, включая эндотелиальную дисфункцию, микроангиопатию, окислительный стресс и изменения в соединительной ткани, которые в основном связаны с этим заболеванием. Недавние исследования показали, что активация НАДФН-оксидазы (NOX) повышенным уровнем ANG II, а также цитокиновый шторм снижает биодоступность оксида азота, что приводит к дисбалансу окислительно-восстановительного потенциала, воспалению и эндотелиальной дисфункции во время инфекции SARS-CoV-2. Кроме того, длительная эндотелиальная дисфункция приводит к обструкции микрососудов посредством активации каскада свертывания крови, что, в свою очередь, приводит к полиорганной недостаточности. Это может быть связано с тем, что внеклеточные везикулы, содержащие микроРНК или экзосомы, высвобождаются эндотелиальными клетками, что способствует патогенезу COVID-19.

Эпигенетика связывания ACE2 с SARS-CoV-2 имеет важное значение в развитии заболевания после заражения SARS-CoV-2. В недавних исследованиях было выявлено, что эпигенетическая изменчивость ACE2, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и изменения в регуляции длинной некодирующей РНК и микроРНК ACE2 во время COVID-19 у субъектов с диабетом, позволит лучше понять основные патологические механизмы. Савала и др. сообщили, что окислительный стресс, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, приводит к гипометилированию ACE2 и повышенной вирусемии у пациентов с системной волчанкой. Кроме того, Пинто и соавт. предположили, что повышенная экспрессия ACE2 в легких пациентов с COVID-19 связана с модификациями гистонов. [11] Среди различных модификаций гистонов лизиндеметилаза 5B (KDM5B) является одним из таких типов модификаций гистонов, которые могут влиять на удаление хроматиновых меток и регуляцию транскрипции, а также играют роль в восстановлении ДНК. Ингибирование этой модификации развивает

устойчивость к инфекции, что позволяет предположить, что нацеливание на этот тип модификации гистонов потенциально может предотвратить COVID-19. В эксперименте было идентифицировано несколько микроРНК, которые регулируют инфекцию SARS-CoV-2 во время взаимодействия хозяина и вируса. [12] Различные микроРНК, включая miP-1246, miP-200c-3p, miP-421 и let-7b, могут служить потенциальными клиническими мишенями при заболеваниях легких и потенциально при инфекции SARS-CoV-2. Кроме того, в недавних исследованиях сообщалось о различных микроРНК, которые участвуют в индуцированной SARS-CoV-2 нефропатии. Кроме того, Аргиани и соавт. выявили различные типы микроРНК, обладающие потенциальной патологической, а также терапевтической способностью во время инфекции SARS-CoV-2. Все эти исследования предупреждают, что в дополнение к мутациям шиповидных белков во время разработки терапии следует также учитывать вариативность ACE2.

**Вывод.** Глобальная пандемия COVID-19 представляет значительную опасность для здоровья, особенно для пациентов с сахарным диабетом. И диабет, и инфекция SARS-CoV-2 обладают независимой способностью индуцировать патогенез и тяжесть полисистемной недостаточности органов, в то время как сосуществование этих двух причин может ускорить скорость прогрессирования заболевания и усугубить тяжесть заболевания. Оптимальная стратегия ведения таких пациентов, такая как выбор сахароснижающих, антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, является важной темой текущих и будущих исследований. Необходимы доклинические и клинические исследования для определения механизмов прогрессирования заболевания у пациентов с COVID-19 на фоне гипергликемии. Таким образом, предотвращение заражения в первую очередь по-прежнему остается лучшим решением.

#### Литература:

1. Alsaadi E.A.J., Jones I.M. Membrane binding proteins of coronaviruses. *Future Virol* 14. 2019. P. 275-286.
2. Robinson F.A., Mihealsick R.P., Wagener B.M., Hanna P., Poston M.D., Efimov IR, Shivkumar K., Hoover D.B. Role of angiotensin-converting enzyme 2 and pericytes in cardiac complications of COVID-19 infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 319. 2020. P.1059-1068.
3. Jakovac H. COVID-19 and hypertension: is the HSP60 culprit for the severe course and worse outcome? *Am J. Physiol Heart Circ Physiol* 319. 2020. P.793–796.
4. Peçanha T., Goessler K.F., Roschel H., Gualano B. Social isolation during the COVID-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 318. 2020. P.1441–1446.
5. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 318. 2020. P.1084-1090.
6. Cui J., Li F., Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coro-

- naviruses. *Nat Rev Microbiol* 17. 2019.P.181–192.
7. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 92. 2020. P.418–423.
  8. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 92. 2020. P. 424–432.
  9. Li M-Y., Li L., Zhang Y., Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 9. 2020. P.45.
  10. Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA* 323. 2020.P.707-708.
  11. Wander P.L., Lowy E., Beste L.A., Tulloch-Palomino L., Korpak A., Peterson A.C., Kahn S.E., Boyko E.J. The Incidence of Diabetes Among 2,777,768 Veterans With and Without Recent SARS-CoV-2 Infection. *Diabetes Care*. 2022. P.782-788.
  12. Ehrlich S.F., Quesenberry C.P. Jr., Van Den Eeden S.K., Shan J., Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010. - P. 55-60.
  13. Осмонов К.А. Этиопатогенетические особенности коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2022. №. 9. С. 129-131.
-