

ИММУНОПАТОЛОГИЯ ПОСТКОВИДНЫХ БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЁННЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Худайбергенова Дилафруз Хамзаевна

Ташкентский государственный медицинский университет

Введение

COVID-19 — это инфекционное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2, возбудителем тяжёлого острого респираторного синдрома. У части пациентов после перенесённой инфекции развивается состояние, известное как длительный (пост-)COVID-19, характеризующееся широким спектром сохраняющихся или вновь возникающих нарушений здоровья. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая болезнь почек (ХБП) являются важными коморбидными состояниями, утяжеляющими течение COVID-19. В частности, диабетическая нефропатия (ДН) часто сопровождает пациентов с СД2 и может усугубляться на фоне вирусной инфекции за счёт системного воспаления и цитокинового дисбаланса. Изучение иммунопатологических механизмов у пациентов с постковидным синдромом и диабетической нефропатией представляет собой актуальную задачу современной клинической иммунологии и нефрологии.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь между хронической болезнью почек и перенесённой инфекцией SARS-CoV-2 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также определить возможности раннего выявления ХБП с использованием иммунологических маркеров.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач в первом этапе было обследовано 65 больных сахарным диабетом, перенесших COVID-19, осложнённый хронической болезнью почек проходивших стационарное лечение в Республиканской специализированной многопрофильной больнице №1 Зангиотинского района. Период исследования: с октября 2021 года по декабрь 2022 года.

Критериями подтверждения диагноза COVID-19 у всех пациентов были: 1) пневмония, ассоциированная с COVID-19 (КТ 0-1); 2) согласно национальным рекомендациям для госпитализированных больных: при среднетяжелой форме COVID-19 со следующими клиническими показателями: частота дыхания > 22 в минуту; сатурация крови кислородом (SpO_2) $\leq 94\%$ в состоянии покоя без поступления кислорода; 3) Пациенты с положительным ПЦР-тестом на COVID-19. Второй этап исследования проводился на постгоспитальном этапе, в

многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии, у 65 пациентов с сахарным диабетом 2 типа осложненным хронической болезнью почек, перенесших COVID-19 (в течение 3-6 месяцев), и у 25 пациентов больных сахарным диабетом 2 типа осложненным хронической болезнью почек, не переносивших COVID-19. Обследовано 90 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным ХБП, которые были разделены на 2 группы: 1 группа (n=65), перенесших COVID-19 (по результатам IgG SARS-CoV-2 и IgG S-RBD SARS-CoV-2), 2-я группа (n=25), подтвержденная соответствующими документами (тестами), не имела COVID-19. В 3-ю группу контроля (n=20) были взяты пациенты с сахарным диабетом 2 типа без осложнений, не переболевшие COVID-19.

Основной целью на данном этапе наших исследований было определение степени хронической болезни почек и иммунной активности организма на основе анализа функциональных и иммунологических методов исследования. Клинические и функционально-метаболические показатели больных сахарным диабетом 2 типа осложненным хронической болезнью почек, перенесших COVID-19, сравнивались с результатами больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным хронической болезнью почек непереносивших COVID-19. Диагноз ХБП рассчитывали по креатинину в крови, цистатину С, протеинурии в моче по рекомендации KDIGO, формуле СКД-EPI СКФ креатинин, СКД-EPI СКФ креатинин/цистинин С. Период исследования: с декабря 2022 года по сентябрь 2023 года.

В ходе исследования было обследовано 110 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Из них 42 (42%) мужчины и 58 (58%) женщины. Больные были в возрасте 45-65 лет, средний возраст $M+m = 59,46 \pm 13,9$.

Лабораторные исследования включали: общий анализ крови, общий анализ мочи, острофазовые пробы (С-реактивный белок (СРБ)), биохимические исследования крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза натощак и постпрандиальная, гликированный гемоглобин, мочевины, креатинин)), липидный спектр (триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и общий холестерин (ХС)), коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО)).

Интерлейкин-17А (набор ИФА), интерлейкин-11 (набор ИФА), трансформирующий фактор роста β -1 (Elabscience, США) выявляли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Из инструментальных методов исследования проводили МСКТ органов грудной клетки, УЗИ органов, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография

(ЭхоКГ). МСКТ использовалась для определения степени изменений и поражений легких. Электрокардиографию проводили на 12-канальном аппарате COMEN CM1200B, эхокардиографию – на аппаратах Mylab-40 Esaote и ультразвуковом аппарате Sono-scape- S30.

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием программного пакета Microsoft Office Excel-2019. Изменение статистической значимости $p < 0,05$ рассчитывали как уровень достоверности. Коэффициент парной корреляции Пирсона (r) рассчитывался для анализа корреляции характеристик.

Результаты исследования

Анализ клинического статуса всех обследованных нами пациентов с COVID-19 показал, что наиболее частыми жалобами пациентов были кашель (63,8%), лихорадка (73,6%), недомогание/миалгия (61,2%) и одышка (68,4%). Представлены результаты лечения 65 больных пневмонией Covid-19, находившихся на лечении в терапевтических и реанимационных отделениях Республиканской специальной инфекционной больницы «Зангиота-1». Средний возраст всех обследованных пациентов составил $62,27 \pm 0,94$ года, мужчин 34 (52,3%), женщин 31 (47,7%). Большинство пациентов старше 60 лет.

При общем анализе крови выявлено достоверно более низкое содержание гемоглобина, эритроцитов, высокие NEU и LEU у пациентов в остром периоде COVID-19 по сравнению с пациентами 2-й группы.

Таблица 1.

Показания к проведению иммуноферментного анализа в остром периоде COVID-19

Показания	Общее количество больных (n=65)
Д-димер, мг/мл	$558,57 \pm 140,62$
Прокальцитонин, мг/мл	$0,18 \pm 0,06$
ИЛ-6, пг/мл	$7,77 \pm 1,63$
Sars-CoV-2 IgM	$1,48 \pm 0,40$
Sars-CoV-2 IgG	$19,04 \pm 4,36$
Ферритин, нг/мл	$217,74 \pm 34,75$
С-реактивный белок, ммоль/л	$33,65 \pm 10,06$

У пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой и 2-й группой достоверно более высокие значения СОЭ, гемоглобина и эритроцитов между группами достоверно не различались;

Синдром гипергликемии является одним из внелегочных проявлений COVID-19 [7, 29, 34]. Обнаружение развития этого синдрома позволяет вовремя его вылечить. При сравнении глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы и

гликированного гемоглобина в испытуемых группах с контрольной группой ее средний уровень составил 38% в 1-й группе ($p<0,05$), во 2-й группе увеличился на 21% ($p<0,05$).

Таким образом, наблюдаемые нарушения углеводного обмена у пациентов перенесших COVID-19 и с осложнениями СД 2Т и ХБП, могут быть связаны не только со стрессовой гипергликемией, но и с прямым токсическим действием на β -клетки поджелудочной железы, что также подтвердил корреляционный анализ между углеводными обменами и маркерами воспаления.

Таблица 2.

Сравнительный анализ углеводного обмена у больных сахарным диабетом

Кўрсаткич	Назорат гурухи (n=20)	1-гурух (n=65)	2-гурух (n=25)
НbA1C(%)	5,10±2,18	10,75±1,93*	8,15±0,14*
Глюкоза оч қоринга (mmol/L)	6,12±1,71	10,41±1,35**	9,22±0,57*
Постпрандиал глюкоза (mmol/L)	7,03±1,51	13,52±1,21*	11,38±0,26

Примечание: p — показатель достоверности статистических результатов между контрольной группой и группой I, а также между группами I и II. -* $p<0,05$, ** $p<0,01$

В первой группе повышение общего холестерина наблюдалось у 78,4%, триглицеридов – у 18,6%, а у больных ЛПВП – у 26,5%, что было достоверно выше, чем у больных 1-й группы ($r<0,05$). пациенты с COVID-19 и низким уровнем ЛПВП встречаются часто. В частности, величина увеличения ЛПНП была средней (5,4±0,23), а величина снижения ЛПВП - средней (0,53±0,09).

ПТИ во всех группах демонстрировал тенденцию к снижению, но это не считалось гиперкоагуляцией. ПТВ было длиннее в 1-й группе больных по сравнению со 2-й, но разница была небольшой ($p>0,05$).

Оно показало наличие гиперкоагуляции со значительным отклонением от значений показателей коагулограммы пациентов, перенесших COVID-19. При сравнении показателей пациентов 2-й и 1-й группы концентрация D-димера при пост-COVID- синдроме была в 1,3 раза выше, чем во 2-й группе, и в 3 раза выше, чем в контрольной группе.

D-димер – белковый фрагмент продукта распада фибрина, указывающий на образование тромба. D-димер состоит из двух объединенных D-фрагментов фибриногена. В отличие от других факторов свертывания крови и фибринолиза,

D-димер не вырабатывается вне организма (in vitro), поэтому отсутствие D-димера указывает на отсутствие внутрисосудистого тромба.

Его значительное увеличение у пациентов с COVID-19 является результатом гиперактивного фибринолиза, связанного с плазмином. Кроме того, повышенные концентрации D-димера могут также указывать на избыток внутрисосудистого полимеризованного фибрина. Свидетельством такой ситуации является увеличение в два раза уровня фибриногена у больных перенесших COVID-19 с сахарным диабетом 2 типа ХБП осложненным, $4,36 \pm 0,41$ г/л ($p < 0,01$) по сравнению с $2,83 \pm 0,56$ г/л в контрольной группе.

Известно, что, как мы уже упоминали выше, у пациентов с COVID-19, осложненным сахарным диабетом 2 типа, в большинстве случаев наблюдаются глубокие изменения не только в дыхательной системе, но и в почках вследствие возникшей эндотелиальной дисфункции и иммунологической дисрегуляцией. В патогенезе нарушения функции почек у этой группы больных важную роль также играют изменения показателей мочевины, креатинина и цистатина С в сыворотке крови [9].

Высокий уровень креатинина и белка в моче у пациентов с COVID-19 может быть вызван связыванием вируса с рецепторами АПФ2 в почках, воздействием на нефроны, иммунные процессы и общей гипоксией.

Расчет скорости клубочковой фильтрации проводился по разработанной формуле. Партнерство по эпидемиологии хронических заболеваний почек (формула Партнерства по эпидемиологии хронических заболеваний почек, СКД-EPI, версия 2021 года, с учетом активного сбора и обработки данных реестра), встроенная в автоматический калькулятор индивидуальных регистрационных карточек.

При лечении пациентов с высоким риском развития ХБП авторы рекомендуют оценивать функцию почек по СКФ с использованием уравнения СКД-EPI на основе сывороточного креатинина (СКФ креатинин), но при наличии значений цистатина С предпочтение отдается уравнению СКФ СКД-EPI сывороточного цистатина С (СКФцистС).

Таблица 3

Анализ функциональных показателей почек

Показатели	Контрольная группа (n=20)	1-группа (n=65)	2-группа (n=25)
Креатинин/ (мол/Л)	$76,04 \pm 8,84$	$155,54 \pm 36,56^{***}$	$140,7 \pm 47,33^*$
Цистатин С /(мг/Л)	$0,79 \pm 0,17$	$1,98 \pm 0,54^{**}$	$1,05 \pm 0,17^*$

СКД-ЕРІ креатинин [мЛ/(мин·1.73м2)],	75,8±1,37	41,4±2,23**	58,8±1,37*
СКД-ЕРІ креа- цистС [мЛ/(мин·1.73м2)]	87,2±2,27	35,87±1,5**	46,8±1,91*

*Примечание: р — показатель достоверности статистических результатов между контрольной группой и группой I, а также между группами I и II. - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$*

Уровни цистатина-С в сыворотке были на 18,8% выше у тех, кто перенес COVID-19, по сравнению с теми кто не перенес ($p < 0,01$).

Распределение ХБП у больных по СКФ по группам ($n=90$): 3а стадия - в 21,2% случаев, 3б стадия - в 11,7% случаев, 4 стадия - в 6%. При корреляционном анализе СКФ и длительности сахарного диабета 2 типа ($r=-0,28$, $r=0,041$), возраста больных ($r=-0,41$, $r=0,022$) и альбуминурии ($r=-0,23$, $r=0,042$) выявлено значительная обратная корреляция.

Выводы

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенёсших COVID-19, наблюдается более выраженная активация фиброгенных и воспалительных процессов по данным уровня TGF- β 1. Определение TGF- β 1 может служить перспективным лабораторным маркером ранней диагностики ХБП у больных СД2 в постковидном периоде. Результаты исследования согласуются с литературными данными о необходимости внедрения иммунологических и молекулярных методов диагностики для профилактики прогрессирования ХБП различной этиологии.

Литература:

1. Абдуллаев Ш.С., Игамбердиева Р.Ш., Шарапов О.Н. Поражение почек при COVID-19: клиничко-патогенетические аспекты и ведение пациентов с хронической болезнью почек // Клин. нефрол. – 2021. – №1. – С. 63-67.
2. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Мержоева З.М. и др. N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии // Рус. мед. журн. – 2021. – №3. – С. 13-18./
3. Выхристенко Л.Р., Счастливленко А.И., Бондарева Л.И. и др. Поражение почек при инфекции COVID-19 // Вестн. ВГМУ. – 2021. – №1. – С. 7-23.
4. Гасанов М.З., Батюшин М.М., Литвинов А.С., Терентьев В.П. Консенсусный отчет 25-й рабочей группы «Инициативы по качеству острых заболеваний» (ADQI) по COVID-19-ассоциированному острому повреждению почек: перевод рекомендаций // Клин. нефрол. – 2021. – №1. – С. 27-49.

5. Кульченко Н.Г. Эпидемиология болезней почек у пациентов с COVID-19 // Иссл. и практ. в медицине. – 2020. – Т. 7, №3. – С. 74-82.

6. Najmutdinova D.K., Miraxmedova Kh.T., Khudaybergenova D.Kh. / Cytokine influence on chronic kidney disease progression in type 2 diabetics post-COVID-19 infection // MedForum: International Conference on Patient-Centered Approaches to Medical Intervention 2024, 94-966

7. Нажмутдинова Д.К., Мирахмедова Х.Т., Худайбергенова Д.Х./Влияние гуморального иммунитета на течение хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа, перенесших COVID-19// // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси №3, 2024, 140-1426. (14.00.00; №13)