

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.10>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.131-005.6/.7-06+616.617/.618(073):616.24-002.17+616.379-008.64

РИСК ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И COVID-19

Д.В. Абрамов, А.В. Смолькина

Ульяновский государственный университет, ул. Льва Толстого, д. 42, Ульяновск, Россия, 432017

Резюме. В статье дана оценка сопутствующего сахарного диабета, как фактора риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 в условиях стационара. Проанализированы 123 истории болезни пациентов, проходивших стационарное лечение в госпитале для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией в первую волну COVID-19. В результате были получены данные, что сахарный диабет не является независимым фактором риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, венозные тромбоэмболические осложнения, сахарный диабет, тромбоз легочной артерии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Абрамов Д.В., Смолькина А.В. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):105–108. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.10>

RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND COVID-19

D.V. Abramov, A.V. Smol'kina

Ulyanovsk State University, 42 Lva Tolstogo str., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract. The article assesses concomitant diabetes mellitus as a risk factor for venous thromboembolic complications in patients with covid-19 in hospital settings. We analyzed 123 case histories of patients hospitalized for new coronavirus infection in the first wave of COVID-19. The results showed that diabetes mellitus was not an independent risk factor for venous thromboembolic complications in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, venous thromboembolic complications, diabetes mellitus, pulmonary embolism.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Abramov D.V., Smol'kina A.V. Risk of venous thromboembolic complications in patients with diabetes mellitus and COVID-19. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):105–108. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.10>

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются серьёзной клинической проблемой, что обусловлено их чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента. В некоторых исследованиях показано, что одним из факторов риска ВТЭО является сахарный диабет [1].

COVID-19 – заболевание, вызвавшее разрушительную пандемию, начавшуюся в конце 2019 года, связано со значительно повышенным риском тромбоэмболии лёгочной артерии даже у пациентов, получающих профилактическую антикоагулянтную терапию. Склонность к тромбозу при COVID-19 может быть обусловлена как минимум двумя различными, но взаимосвязанными процессами: состоянием гиперкоагуляции, ответственным за тромбоз крупных сосудов и тромбоэмболию, и прямым повреждением сосудов и эндотелия, ответственным за тромбоз микрососудов *in situ*. Поскольку тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) и пневмония, вызванная COVID-19, имеют много общих признаков и симптомов, диагностика ТЭЛА у пациентов с COVID-19 может быть сложной задачей [2].

В начале пандемии было сделано несколько важных наблюдений о COVID-19: многие пациенты с COVID-19 демонстрируют заметно аномальные параметры коагуляции, особенно повышение уровня D-димера, что коррелирует со смертностью; у пациентов с COVID-19, особенно в отделении интенсивной терапии, наблюдается особенно высокая частота тромботических осложнений, небольшая серия вскрытий умерших пациентов с COVID-19 продемонстрировала высокую частоту как лёгочных макротромбов, так и микротромбов иной локализации, несмотря на профилактическое применение антикоагулянтов [3].

Венозные тромбоэмболические осложнения являются распространённым внутрибольничным заболеванием, возникающим у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) с частотой от 6,6 до 30 %. Современная тромбопрофилактика эффективно снижает риск развития ВТЭ в популяции пациентов ОИТ до 5–15 %. Однако первоначальные отчёты о критически пациентах с COVID-19 в Ухане (Китай) продемонстрировали частоту ВТЭ на уровне 25 %, что выше, чем ожидалось, в популяции с исходно низкой частотой как ВТЭ, так и применения тромбопрофилактики. Сходства были быстро обнаружены в нескольких других группах пациентов. Частота ВТЭО у тяжелобольных голландских пациентов с COVID-19 составила 31 %, у швейцарских пациентов – 32 %. Вскрытие умерших пациентов из Гамбурга (Германия) выявило ранее не подозревавшийся тромбоз глубоких вен у 7 (58 %) из 12 пациентов, а лёгочная эмболия считалась непосредственной причиной смерти 4 пациентов [4].

Наблюдения за предыдущими инфекциями, такими как SARS (вызванный SARS-CoV-1), выявили основную связь между течением заболевания и диабетом. Гипергликемия и предшествующий диабет были идентифицированы как независимые предикторы заболеваемости и смертности. Аналогичным образом, в исследованиях сообщалось о повышенном риске тяжести течения COVID-19 у пациентов с диабетом 2 типа с высокой заболеваемостью и смертностью. Несколько механизмов, лежащих в

основе повышенной тяжести, связаны с нарушением иммунной системы, эндотелиальной дисфункцией, связанной с диабетом, и снижением клиренса вируса у пациентов с диабетом и COVID-19. Популяционное когортное исследование показало резкий рост смертности от COVID-19 среди больных сахарным диабетом (как 1-го, так и 2-го типа) по сравнению с годами до начала пандемии. Плохой гликемический контроль у пациентов, на что указывает HbA1c 59 ммоль/моль (7,6 %) или выше, сильно коррелирует с более высоким уровнем смертности (отношение рисков [HR] = 2,23 при диабете 1 типа и 1,61 при диабете 2 типа). Сообщалось о появлении новых случаев диабета у детей (увеличение на 80 %) во время пандемии COVID-19 [5].

Как уже упоминалось, у пациентов с диабетом и COVID-19 наблюдалось более тяжёлое течение заболевания, и у них были более высокие показатели госпитализации в ОИТ и смертности, чем у пациентов без диабета. В целом, поддержание уровня глюкозы в крови в пределах нормального диапазона улучшило прогноз и выживаемость пациентов с диабетом COVID-19. Сообщалось, что инсулин снижал тяжесть заболевания и показатели смертности у пациентов с диабетом и COVID-19, возможно, из-за его противовоспалительного и иммуномодулирующего действия и снижения уровня глюкозы в крови у пациентов. Однако в других сообщениях утверждается, что введение инсулина пациентам с COVID-19 ухудшало клинический профиль и коррелировало с плохим прогнозом, возможно, из-за опосредованного инсулином ингибирования белка 17, содержащего домен дезинтегрин и металло-протеиназы (ADAM17), тем самым облегчая протеолитическое расщепление, старение и выделение активного эктодомена ACE2 и, таким образом, увеличение доступности и активности ACE2 для инфекции SARS-CoV-2. Напротив, отчёты указывают на несколько преимуществ использования метформина для терапии COVID-19, независимо от его способности снижать резистентность к инсулину и улучшать использование глюкозы, тем самым снижая уровень глюкозы в крови. Имея ограниченную информацию, действительно трудно установить, способствуют ли различия между пациентами и тяжестью заболевания различным эффектам метформина и инсулина, учитывая тот факт, что оба препарата снижают уровень глюкозы в крови. Следовательно, необходимы дополнительные исследования в этом отношении [6].

С одной стороны, сахарный диабет является фактором риска ВТЭО, с другой – сахарный диабет повышает риски тяжёлого течения и летального исхода у пациентов с COVID-19. Однако в некоторых исследованиях сообщалось о парадоксальной тенденции к снижению заболеваемости ВТЭО у больных сахарным диабетом на фоне COVID-19, что, по мнению данных исследователей, связано с протективным действием некоторых препаратов, в частности метформина, которые получают данные пациенты на регулярной основе [6, 7].

Цель исследования: определить, является ли сахарный диабет фактором риска ВТЭО у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Было проанализировано 123 истории болезни пациентов с сахарным диабетом, находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 в госпитале для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией на базе ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть имени заслуженного врача России В.А. Егорова» с 1 мая по 30 декабря 2020 г. Критерии включения: подтверждённый COVID-19 методом ПЦР-диагностики; подтверждённый диагноз «сахарный диабет»; тромбоз глубоких вен (ТГВ), подтверждённый методом компрессионного ультразвукового дуплексного ангиосканирования (ультразвуковой сканер Sonoscape S6PRO); тромбоз лёгочной артерии (ТЭЛА), подтверждённая методом КТ-ангиопульмонографии (компьютерный томограф Siemens Somatom Drive) и/или по результатам патологоанатомического исследования. Контрольную группу составила случайная выборка – 100 историй болезней пациентов без сахарного диабета, находившихся на стационарном лечении в том же стационаре в тот же промежуток времени. Полученные данные были обработаны с помощью пакета статистических программ SPSS.

Результаты

Были получены данные распределения пациентов по популяционным показателям:

- 52 % – мужчины, 48 % – женщины (рис. 1);
- 6,5 % – моложе 35 лет, 41,5 % – от 35 до 60 лет, 43,1 % – от 60 до 75 лет, 8,9 % – старше 75 лет (рис. 2).

Средне тяжёлое течение COVID-19 было у 37,4 % пациентов, тяжёлое течение – у 62,6 % (рис. 3), в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) проходило лечение 30,1 % пациентов, летальность в исследуемой группе составила 26,8 %. Сахарный диабет 1 типа имели 26 % пациентов, которые получали инсулинотерапию в 100 % случаев, коррекция дозы инсулина потребовалась 81 % пациентов, в 18,8 % случаев потребовался перевод на инсулины короткого действия. Сахарный диабет 2 типа имели 74 % пациентов (рис. 4), из них 70,3 % получали пероральные гипогликемические препараты (в 49,2 % случаев это был метформин), 28,6 % пациентов получали инсулинотерапию, а в 29,7 % случаев потребовался перевод с терапии пероральными гипогликемическими препаратами на инсулинотерапию. Индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² имели 69,9 % пациентов.

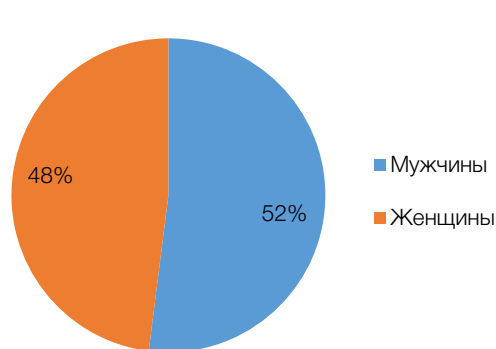


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу
Figure 1. Distribution of patients by gender

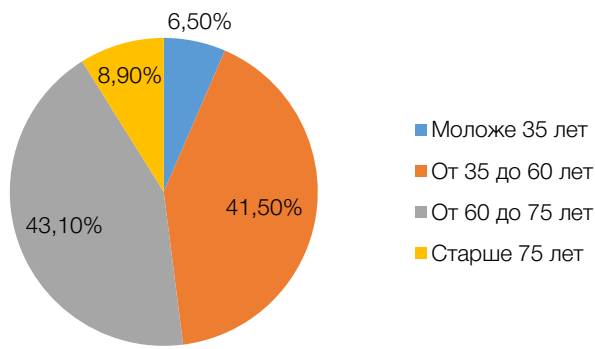


Рисунок 2. Распределение пациентов по возрасту
Figure 2. Distribution of patients by age

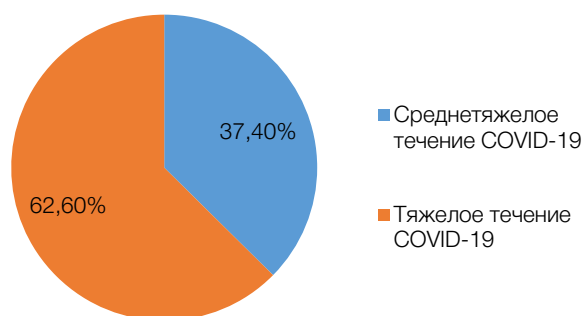


Рисунок 3. Распределение пациентов по течению COVID-19
Figure 3. Distribution of patients along the course of COVID-19

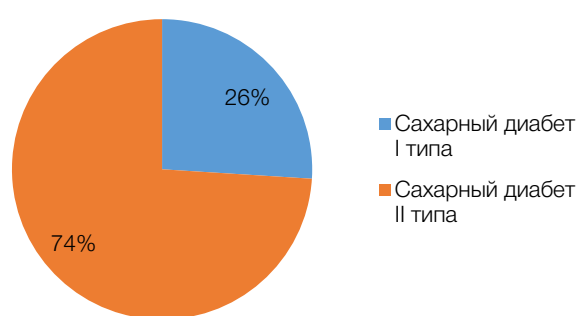


Рисунок 4. Распределение пациентов по типу сахарного диабета
Figure 4. Distribution of patients by type of diabetes mellitus

После поступления в стационар профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин 40 мг в сутки подкожно однократно) получало 91,1 % пациентов, в 6,5 % случаев была продолжена предшествующая терапия новыми оральными антикоагулянтами. Лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин 80 мг два раза в сутки) получало 30,1 % пациентов после перевода в ОРИТ.

ВТЭО выявлены у 13 % больных сахарным диабетом, причём в 75 % случаев это были пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии с тяжёлой сопутствующей патологией и сопутствующим ожирением (в 66,7 % случаев ИМТ был больше 35 кг/м²). Среди пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, летальность от ВТЭО (основная причина смерти – ТЭЛА) составила 100 %. Летальность от ВТЭО среди пациентов инфекционных отделений составила 25 %. В 70 % случаев ТЭЛА подтверждена только по результатам патологоанатомического исследования, в 50 % случаев ТЭЛА была без сопутствующего ТГВ.

Обсуждение

Не смотря на то, что сахарный диабет является фактором риска тяжёлого течения COVID-19, в нашем исследовании

возникновение ВТЭО в группе госпитализированных пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом отмечалось в 16 случаях (13 %), а у пациентов с COVID-19 и без сахарного диабета – в 12 случаях (12 %). Различия показателей, оценённые с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (0,051), были статистически незначимы ($p > 0,05$). Следовательно, шансы развития ВТЭО у пациентов с сахарным диабетом и без него практически одинаковы (95 % ДИ: 0,493–2,440). Связано ли это с протективным действием гипогликемических препаратов или наличием каких-то других факторов, к сожалению, и до настоящего момента остаётся неизвестным. Нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также ожирение повышают риски развития ВТЭО и летального исхода от них.

Выводы

Сахарный диабет является фактором риска тяжёлого течения COVID-19.

Сахарный диабет не является независимым фактором риска ВТЭО у пациентов с COVID-19.

Сопутствующее ожирение у пациентов с сахарным диабетом, а также нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии существенно повышает риск ВТЭО.

Литература/References

- 1 Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Карпов Р.С. Сахарный диабет и тромбоз легочной артерии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012;(2):34–38. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2012-2-34-38>
- 2 Ahuja N., Bhinder J., Nguyen J., Langan T., O'Brien-Irr M., Montross B. et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 infection: risk factors, prevention, and management. *Seminars in Vascular Surgery*. 2021;34(3):101–116. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2021.06.002>
- 3 Mohammad A.M. Ali, Sarah A. Spinler, COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021. 31(3):143–160. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004>
- 4 Andrea T. Obi, Geoffrey D. Barnes, Lena M. Napolitano, Peter K. Henke, Thomas W. Wakefield, Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021.9(1):23–35. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.08.030>
- 5 Al-kuraishy HM, Al-Gareeb Al, Alblihed M, Guerreiro SG, Cruz-Martins N and Batiha GE-S (2021) COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front. Cardiovasc. Med*. 8:644095. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.644095>
- 6 Varghese E, Samuel SM, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D (2021) Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog*. 17(6):e1009634. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009634>
- 7 Xiong X, Chi J, Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2021 May 19;19(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00284-9> PMID: 34011381; PMCID: PMC8132033.

Авторская справка

Абрамов Дмитрий Викторович

Аспирант, кафедра общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии. ORCID 0009-0006-4326-0904; dmdockap@mail.ru
Вклад автора: статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Смолькина Антонина Васильевна

Д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии. ORCID 0000-0001-5140-7757; smolant1@yandex.ru
Вклад автора: концепция и дизайн исследования.

Author's reference

Dmitriy V. Abramov

Postgraduate student, Department of General and Operative Surgery with Topographic Anatomy and Dentistry course. ORCID 0009-0006-4326-0904; dmdockap@mail.ru
Author's contribution: statistical data processing, writing the text of the article.

Antonina V. Smol'kina

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Operative Surgery with topographic anatomy and a course of stomatology. ORCID 0000-0001-5140-7757; smolant1@yandex.ru
Author's contribution: the concept and design of the study.