

**DOI:10.26104/NNTIK.2023.11.88.024**

*Осмонов К.А.*

**ДИАБЕТ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДАГЫ КОРОНАВИРУСТУК  
ИНФЕКЦИЯНЫН ЭТИОПАТОГЕНЕТИКАЛЫК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ**

*Осмонов К.А.*

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

*К. Osmonov*

**ETIOPATHOGENETIC FEATURES OF CORONAVIRUS INFECTION  
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

УДК: 616.379-007.64:578.834.1

Азыркы учурда, COVID-19 дагы деле болсо адамдардын белгилүү бир категориясы (кант диабетти, дем алуу органдарынын өнөкөт оорулары, жүрөк-кан тамыр системасы жана бөйрөк оорулары) үчүн актуалдуу жана өмүргө коркунуч туурат. Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун статистикасына ылайык, COVID-19 пандемия баиталгандан бери диабет менен ооругандардын өлүмү бир нече эсеге көбөйүп, өлүм боюнча жүрөк-кан тамыр системасынын ооруларынан кийинки экинчи орунда турат. Буга карабастан, ушул күнгө чейин организмге, айрыкча уйку безине SARS-CoV-2 вирусунун таасир этүү механизми толук изилденген жок. Бирок бул багыттагы изилдөөлөрдүн көбү вирусун уйку безине түздөн-түз же кыйыр түрдө таасир этүү ыктымалдыгын көрсөтөт, кант диабетинин жүрүшүн начарлатып, же кээ бир адамдарда диабеттин өнүгүшүн шарттайт. Гипергликемиянын органдардагы сезгенүү процесстерине тийгизген таасирин да белгилей кетүү маанилүү, ангиотензинди айландыруучу 2-типтеги фермент кайда көрсөтүлөт, айрыкча өпкө жана жогорку дем алуу жолдорунда.

**Негизги сөздөр:** кант диабетти, covid-19, ангиотензин, гипергликемия, лимфоцитопения, цитокиндик шторм, дем алуу системасы, оору.

На данный момент COVID-19 все еще остается актуальной и жизнеугрожающей для определенной категории людей (люди с сахарным диабетом, хроническими заболеваниями органов дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы и почек) болезнью. По статистике Всемирной организации здравоохранения с момента начала пандемии COVID-19 смертность диабетических пациентов возросла в несколько раз и по смертности занимает вторую строчку после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на это, по сей день, механизм воздействия вируса SARS-CoV-2 на организм, в частности, на поджелудочную железу до конца не изучен. Но большинство исследований в этом направлении показывают вероятность прямого или косвенного воздействия вируса на поджелудочную железу усугубляя течение сахарного диабета, либо вызывая развитие диабета у предрасположенных лиц. Также важно отметить влияния гипергликемии на воспалительные процессы в органах, где экспрессируется ангиотензин превращающий фермент 2 типа, в частности в лёгких и верхних дыхательных путях.

**Ключевые слова:** сахарных диабет, covid-19, ангиотензин, гипергликемия, лимфоцитопения, цитокиновый шторм, дыхательная система, заболевание.

At the moment, COVID-19 is still relevant and life-threatening for a certain category of people (people with diabetes mellitus, chronic diseases of the respiratory system, cardiovascular system

and kidneys) disease. According to World Health Organization statistics, since the beginning of the COVID-19 pandemic, the death rate of diabetic patients has increased several times and ranks second in mortality after diseases of the cardiovascular system. Despite this, to this day, the mechanism of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the body, in particular on the pancreas, has not been fully understood. But most studies in this direction show the likelihood of a direct or indirect effect of the virus on the pancreas, aggravating the course of diabetes mellitus, or causing the development of diabetes in predisposed individuals. It is also important to note the effects of hyperglycemia on inflammatory processes in organs where angiotensin converting enzyme type 2 is expressed, in particular in the lungs and upper respiratory tract.

**Key words:** diabetes mellitus, covid-19, angiotensin, hyperglycemia, lymphocytopenia, cytokine storm, respiratory system, disease.

Официально первый случай инфицирования SARS-CoV-2 был зафиксирован в Китае в городе Ухань в декабре 2019 года. С тех пор прошло почти 3 года и на сегодняшний день статистика заболеваемости и летального исхода при COVID-19 довольно шокирующая, что можно отнести ее к одной из самых смертоносных пандемий в истории человечества. По данным ВОЗ на 22 ноября 2022 года в мире число всех случаев заболевания достигло **639 млн.**, в котором **6,62 млн.** случаев летального исхода. В Кыргызстане статистика по COVID-19 на 22 ноября 2022 года следующие: все случаи заболеваемости - **206511** человек, летальные исходы - **2991** человек. В городе Бишкек наибольшее количество инфицирования - **19072**, с **678** случаями летального исхода. В других регионах страны цифры относительно равные и примерно в 3-4 раза меньше, чем в столице [1;2].

Что касается сахарного диабета в Кыргызстане, по данным международной диабетической федерации (IDF) совместно с ВОЗ, среди населения в возрасте 20-79 лет заболеваемость составляет **6,3%**. По данным Государственного эндокринологического центра при Министерстве здравоохранения и социального развития число больных сахарным диабетом составляет **62878** человек, из них **2499** пациентов с СД I типа (данные на 2020 год) [3].

Как указано выше сахарный диабет входит в число распространенных заболеваний в Кыргызстане, и

его актуальность в стране, как и в мире, возросла в связи с пандемией COVID-19, что подтверждается статистикой.

**С чем это связано?** Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2) – это белок, карбоксипепсидаза конвертирующая ангиотензин I в ангиотензин 1-9, и ангиотензин II в ангиотензин 1-7. Из-за сходств с S-гликопротеином SARS-CoV-2 АПФ-2 служит входными воротами для вируса. Фермент не тканеспецифичен т.е. экспрессируется в разных органах, особенно в слизистой верхних дыхательных путей и в ткани лёгких (в альвеолах II типа). Также высоко экспрессируется в органах пищеварительной системы (поджелудочная железа, энтероциты толстой кишки, печень), в почечных канальцах и в миокарде. Обширность локализации экспрессии АПФ-2, являющегося рецептором для SARS-CoV-2, обуславливает поражение различных органов и развитие характерную для Covid-19 разнообразную клиническую картину [4; 5].

Со времен эпидемии ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром), возникшей в провинции Гуандун (Китай) в ноябре 2002 года были проведены множества исследований о взаимовлиянии сахарного диабета и коронавирусной инфекции. В исследованиях предоставляются факты о непосредственной или опосредованной деструкции β-клетки поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2. Отмечается подавление выработки инсулина бета-клетками Лангерганса поджелудочной железы, вследствие повышенной активности ангиотензина II, который в свою очередь вызвано инфицированием SARS-CoV-2 и последующим снижением экспрессии АПФ-2. Также предполагается что локальная активация РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая система) в поджелудочной железе может привести к инсулинорезистентности тканей (мышечная, жировая) вследствие влияния на транспорт глюкозы ткани, регулируемого инсулином [6].

Патологические эффекты ангиотензина II, такие как активация восстановленной никотинамидадениндинуклеотидфосфатаоксидазы (NADPH-оксидазы) с увеличением количества супероксида и активных форм кислорода и азота (нитрозативный стресс) (RONS), а также пролиферативные, гипертрофические, провоспалительные, проконстриктивные и профибротические эффекты в пределах локальных тканей островков поджелудочной железы играют важную роль в дисфункции и гибели β-клеток [7; 8].

Исследованием показано вероятность непосредственного влияния вируса на эндокринную часть поджелудочной железы, где экспрессируется АПФ-2, с соответствующим иммунокрашиванием над островками Лангерганса. При этом важно отметить отсутствие аутоантител у некоторых испытуемых пациентов [9].

Тем не менее, ухудшение течение диабета либо

впервые возникший диабет при коронавирусной инфекции весьма вероятно является инициирующим фактором в развитии острого воспалительного процесса в лёгких и последующих осложнений. Гипергликемия при сахарном диабете приводит гликозилированию АПФ-2 и шиповидного белка вируса SARS-CoV-2 [10]. Также отмечается повышение содержания глюкозы в секретах дыхательных путей, это обуславливает увеличение связывания с вирусом, который может быть причиной частых инфицировании [11].

Ряд исследований подтверждают роль гипергликемии в механизме развития острого воспалительного процесса в легких. В исследованиях *in vitro* добавление глюкозы в культуру клеток увеличивало репликацию вируса. В животных моделях диабет ассоциировался с изменениями в легких, связанными с увеличением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Также в исследовании показало, что гликемический контроль может иметь положительный эффект у диабетических пациентов [12].

При гипергликемии также отмечается повышение концентрации гликозилированного гемоглобина и есть предположения что белки вируса связываясь с гемоглобином, в частности с молекулой гема, повреждая её способствует выходу железа и образование порфирина, вследствие чего транспорт газов эритроцитами нарушается, что может являться причиной ухудшения воспалительного процесса не только органов дыхательной системы, но и в других органах [13].

Вирус также может вызывать преждевременную запрограммированную смерть некоторых Т-лимфоцитов, приводя к лимфоцитопении. В частности, уменьшается количество CD4+ и CD8+ клеток, но наряду с этим концентрация провоспалительных Th17 CD4+ повышается также, как и концентрации цитокинов который является причиной "цитокинового шторма" [14].

**Заключение.** Из всего сказанного можно сделать вывод что COVID-19 системное заболевание, поражающее помимо органов дыхательной системы и другие системы органов. Во многом это связано с высокой экспрессией АПФ-2, являющегося точкой проникновения вируса в клетку. В случае сахарного диабета помимо прямого и опосредованного влияния вируса на островки поджелудочной железы, существенную роль в патогенезе заболевания играет состояние гипергликемии. Прежде всего из-за гликозилирование молекул АПФ-2, которая изменяет взаимодействие рецептор-связывающего домена S1-субъединицы вирусного белка АПФ-2. Гипергликемия также является одним из факторов повреждении эндотелия сосудов. А увеличение концентрации глюкозы в секрете дыхательных путей при гипергликемии способствует частому заражению коронавирусной инфекцией.

**Литература:**

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Epidemiology Working Group for Ncip Epidemic Response. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. (In Chinese)]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020. № 41(2). P.145-151.
3. Sultanalieva R.B., Knyazeva V.G., Prevalence of diabetes mellitus 2 and its main risk factors among urban and rupal population of Kyrgyzstan, Herald of KRSU. 2014. T. 14. No 4. S. 150-153.
4. Vikulova O.K., Zuraeva Z.T., Nikankina L.V., Shestakova M.V. The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus. 2020. - №23 (3). - P. 242-249.
5. Leung P. S., Carlsson P. O. Tissue renin-angiotensin system: its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas; J Mol Endocrinol, 2001. № 26(3). - P. 155-64.
6. Rubino F., Amiel S.A., Zimmet P., Alberti G., Bornstein S., Eckel R.H., Mingrone G., Boehm B., Cooper M.E., Chai Z., et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. № 383. P. 789–790.
7. Fignani D., Licata G., Brusco N. et al. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic  $\beta$ -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. № 13. P.11.
8. Yan L.-J. Pathogenesis of Chronic Hyperglycemia: From Reductive Stress to Oxidative Stress. *J. Diabetes Res.* 2014. P.1-11.
9. Hollstein T., Schulte D.M., Schulz J. et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab.* 2020. № 2(10). P. 1021–1024.
10. Zhu L., She Z-G., Cheng X., Qin J-J., Zhang X-J., Cai J., et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020. № 31. P. 1068-77.
11. Yang J.K., Feng. Y., Yuan M.Y., et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006. №23(6). P. 623–628.
12. Shestakova M.V., Mokrysheva N.G., Dedov II. Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19. *Diabetes Mellitus.* 2020. № 23(2). P. 132-139.
13. Bode B., Garrett V., Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020. № 14. P. 813–821.
14. Liu Z., Long W., Tu M., Chen S., Huang Y., Wang S., Zhou W., Chen D., Zhou L., Wang M., Wu M., Huang Q., Xu H., Zeng W., Guo L. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J. Infect.* 2020.
15. Исраилова Д.К., Аскарбекова Г.А. Распространенность и структура заболеваемости по данным обращаемости к участковым терапевтам и к врачам общей (семейной) практики. / Известия ВУЗов Кыргызстана. 2021. №. 5. - С. 39-42.