



Дорошкевич И.П.¹✉, Мохорт Т.В.², Курбат М.Н.³, Мартинкевич О.Н.⁴, Болтач А.В.³, Ершова М.В.⁴, Варец И.Г.⁴

¹ Гродненский областной эндокринологический диспансер, Гродно, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

⁴ Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Потенциальные маркеры метаболической ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и COVID-19 (post hoc анализ)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных – И.П. Дорошкевич, О.Н. Мартинкевич, А.В. Болтач, М.В. Ершова, И.Г. Варец; концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – И.П. Дорошкевич, Т.В. Мохорт, М.Н. Курбат.

Подана: 24.08.2023

Принята: 12.10.2023

Контакты: inchi@tut.by

Резюме

Цель. Выявить различия лабораторных показателей у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19 в зависимости от наличия метаболической ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) в первые сутки возникновения кислородной недостаточности.

Материалы и методы. Всем пациентам выполнено исследование HbA1c, показателей липидограммы, АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, С-реактивного белка, интерлейкина-6, определены значения растворимой формы дипептидилпептидазы 4-го типа в крови и моче (рДПП4), степень поражения легочной ткани и оценка денситометрической плотности ткани.

Результаты. Наибольший процент повреждения легочной ткани – 65,0 [50,0; 65,0]% зарегистрирован при декомпенсации СД 2-го типа, МАЗБП в сравнении со значением группы 1 – 45,0 [30,0; 50,0]%, $p=0,029$. Определены превышающие допустимые значения в группах сравнения 2 и 1 АСТ – 47,7 [36,0; 55,0] Ед/л против 34,5 [24,0; 37,0] Ед/л, $p=0,042$; АЛТ – 56,0 [41,0; 68,0] Ед/л, что на 20,8 Ед/л больше показателя группы 1 (35,2 [27,0; 40,0] Ед/л, $p=0,003$). Выявлены различия уровней растворимой ДПП4 в сыворотке крови: в группе 2 в 1,8 раза больше – 73,9 [54,0; 88,9] нг/мл, чем в группе 1 – 40,5 [32,3; 54,1] нг/мл, $p=0,001$; определение растворимой ДПП4 в моче свидетельствует о минимальной экскреции в группе 1 – 1,9 [0,9; 1,9] нг/мл против 18,4 [0,9; 29,6] нг/мл в группе 2.

Заключение. Результаты post hoc анализа группы пациентов с СД 2-го типа, ожирением 2-й степени и МАЗБП на 4-е сутки с момента развития COVID-19 у невакцинированных лиц выявили наибольшие значения СРБ, ИЛ-6, больший процент повреждения легочной ткани по данным КТ, низкое значение SpO_2 , наличие анемии легкой степени, лимфопении, большие значения АСТ и АЛТ. Повышение растворимой ДПП4 в сыворотке может являться лабораторным маркером тяжести течения COVID-19.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени, растворимая дипептидилпептидаза 4-го типа, денситометрическая плотность печени, COVID-19



Darashkevich I.¹, Mokhart T.², Kurbat M.³, Martinkevich O.⁴, Boltach A.³, Ershova M.⁴, Varets I.⁴

¹ Grodno Regional Endocrinological Dispensary, Grodno, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

⁴ Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Potential Markers of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and COVID-19 (Post Hoc Analysis)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection and processing of information, data analysis – Darashkevich I., Kurbat M., Martinkevich O., Boltach A., Ershova M., Varets I.; concept and design of the study, writing and editing the article – Darashkevich I., Mokhart T., Kurbat M.

Submitted: 24.08.2023

Accepted: 12.10.2023

Contacts: inchi@tut.by

Abstract

Purpose. To identify differences in laboratory parameters in patients with diabetes mellitus type 2 and COVID 19 depending on the presence of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) on the first day of the onset of oxygen deficiency.

Materials and methods. All patients underwent a study of HbA1c, lipid profile parameters, ALT, AST, gamma-glutamyl transpeptidase, C-reactive protein, interleukin 6, the values of the soluble form of dipeptidyl peptidase type 4 in the blood and urine (sDPP4), the degree of damage to the lung tissue were determined and densitometric density of the tissue was assessed.

Results. The highest percentage of lung tissue damage – 65.0 [50.0; 65.0]% was recorded in group 2 compared to the value of group 1 – 45.0 [30.0; 50.0]%, $p=0.029$. The following indicators were determined in comparison groups 2 and 1 AST – 47.7 [36.0; 55.0] U/l versus 34.5 [24.0; 37.0] U/l, $p=0.042$; ALT – 56.0 [41.0; 68.0] U/l versus 35.2 [27.0; 40.0] U/l, $p=0.003$. Differences in the levels of soluble DPP 4 in blood serum were revealed. In group 2 sDPP was 1.8-fold higher (73.9 [54.0; 88.9] ng/ml) than in group 1 (40.5 [32.3; 54.1] ng/ml, $p=0.001$). Determination of sDPP4 in urine indicates minimal excretion in group 1 (1.9 [0.9; 1.9] ng/ml versus 18.4 [0.9; 29.6] ng/ml in group 2).

Conclusion. The results of post hoc analysis in group 2 (diabetes type 2, obesity stage 2 and MAFLD) on the 4th day from the moment of COVID-19 development in unvaccinated individuals revealed the highest values of CRP, IL-6, a higher percentage of pulmonary damage, a low SpO₂ value and mild anemia, lymphopenia, high values of AST and ALT. An increase in sDPP4 may be a laboratory marker of the severity of COVID-19.

Keywords: diabetes mellitus type 2, metabolic associated fatty liver disease, soluble dipeptidyl peptidase type 4, liver densitometric density, COVID-19

■ ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом (СД) имеют повышенную предрасположенность к вирусным и бактериальным инфекциям, в том числе поражающим дыхательные пути. Одним из механизмов, ответственных за такую предрасположенность, является синдром «ленивых» лейкоцитов, который представляет собой нарушение лейкоцитарной функции фагоцитоза

(нарушение иммунитета), что подчеркивает вероятность повышенной склонности к инфекциям SARS-CoV-2. Второй механизм связан с респираторными изменениями, выявляющимися у пациентов с СД и обусловленными развитием микроангиопатии, которая способствует нарушению растяжимости ткани легких, изменяет диффузионную способность с последующим нарушением газообмена и приводит к распространению респираторных патогенов, включая SARS-CoV-2 [1–5].

Основные механизмы развития заболевания COVID-19 при СД основаны на эффективном проникновении вируса, хорошем связывании его с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), концентрации которого высоки при СД и достигают максимума при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II. Полиморфизм рецептора АПФ2 связан с СД, артериальной гипертензией, нарушениями мозгового кровообращения и генетической предрасположенностью к развитию инфекции SARS-CoV-2. Росту заболеваемости COVID-19 при СД способствует снижение Т-клеточной функции лимфоцитов, повышенная восприимчивость обуславливает воспаление, цитокиновый шторм [5–9].

Поддержание целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии в течение суток минимизирует риски развития хронических осложнений СД и COVID-19. Считается, что высокая вариабельность гликемии при СД является прогностически неблагоприятным фактором при развитии COVID-19 [5]. Субоптимальный гликемический контроль у пациентов с COVID-19 коррелирует с более высоким уровнем смертности [10]. Состояние гипергликемии ухудшает исход за счет цитокинового шторма, эндотелиальной дисфункции и полиоргановых повреждений [11]. Гипергликемия при COVID-19 приводит к быстрому ухудшению спирометрических функций, снижению объема форсированного выдоха за 1 секунду и форсированной жизненной емкости легких [12, 5].

Пациент с СД 2-го типа – это пациент, как правило, с избыточной массой тела или ожирением. Увеличение количества жировой ткани усугубляет процессы вялотекущего воспаления, нарушение функции иммунной системы, что делает этого пациента еще более уязвимым для инфекции COVID-19 [13].

В 80–85% случаев сочетание СД 2-го типа и ожирения связано с развитием метаболической ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). МАЗБП не только способна ухудшать компенсацию углеводного обмена при СД 2-го типа, учитывая ее роль в синтезе альбумина, острофазовых белков, интерлейкинов, факторов свертывания, но и оказывает влияние на течение и проявления COVID-19. Поиск новых маркеров тяжести течения COVID-19 при сочетании СД 2-го типа, ожирения и МАЗБП является интересным и, возможно, перспективным направлением с точки зрения фармакологических точек приложения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить различия лабораторных показателей у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19 в зависимости от наличия МАЗБП в первые сутки возникновения кислородной недостаточности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является фрагментом post hoc анализа наблюдения за пациентами с COVID-19 и СД 2-го типа, что определяет особенности дизайна. В исследование включено 65 пациентов с СД 2-го типа в возрасте от 48 до 58 лет, не вакцинированных против COVID-19, с верифицированным диагнозом COVID-19, подтвержденным с помощью полимеразной цепной реакции, основанной на выявлении РНК SARS-CoV-2, госпитализированных в стационар по причине снижения насыщения крови кислородом ниже (SpO_2) 95%. Оценка SpO_2 проводилась с расчетом среднего значения с использованием пульсоксиметра (BeurerPO 30, Германия), оценка степени поражения легочной ткани и денситометрической плотности ткани печени проведена с использованием компьютерной томографии (КТ).



Анализ медицинской документации и сбор анамнеза позволили исключить наличие вирусного повреждения печени, алкогольного и лекарственного повреждения печеночной ткани до момента госпитализации, наблюдение у психотерапевта и психиатра по поводу инсомнических нарушений. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнен расчет индекса массы тела (ИМТ), индекса НОМА, оценены уровни HbA1c, показателей липидограммы (общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), показателей общего анализа крови, определены значения растворимой формы дипептидилпептидазы 4-го типа (рДПП4, CD26) в крови и моче (Architect с 8000 (Abbott, USA)). Средняя глюкоза крови рассчитывалась из 6 показателей измерений гликемии в течение первых суток госпитализации, определенных с помощью глюкометра «Сателлит-экспресс Elta».

Критериями исключения из исследования были: наличие патологии щитовидной железы, ИМТ менее 25 кг/м², СД 1-го типа, наличие острых нарушений мозгового кровообращения, воспалительных заболеваний нервной системы, тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, наличие онкопатологии, хирургической патологии, заболеваний соединительной ткани, хронических заболеваний бронхолегочной системы, вирусного, алкогольного и лекарственного повреждения печени, беременность, инсомнические нарушения.

В зависимости от наличия МАЖБП, по данным КТ печени, показатели оценивали по шкале Хаунсфилда в единицах плотности (НУ), что допустимо для верификации диагноза. КТ органов грудной клетки, с целью оценки степени тяжести повреждения легочной ткани вирусом SARS-CoV-2, позволяет исследовать более половины объема печени и дополнительно оценивать состояние печеночной ткани с определением ее денситометрических показателей [14]. Для достижения цели исследования пациенты были разделены на 2 группы на основании денситометрической плотности печени. В группу 1 вошли пациенты с денситометрической плотностью печени менее 40 НУ, в группу 2 – со значением 40 НУ.

Статистический анализ произведен с помощью компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика пациентов групп сравнения.

При анализе данных табл. 1 установлено, что группы пациентов сопоставимы по возрасту, стажу СД и различимы по следующим показателям в группах 1 и 2:

- по ИМТ (34,1 [32,5; 38,0] кг/м² против 37,0 [34,20; 39,0] кг/м² (p=0,001)), что свидетельствует об ожирении 1-й степени в группе 1 и 2-й степени в группе 2;
- HbA1c (7,1 [6,9; 7,5] % против 8,9 [8,0; 9,6] %, p=0,001), значения которого указывают на достижение целевого значения HbA1c в группе 1 и отсутствие компенсации сахарного диабета в группе 2;
- индексу НОМА (5,1 [4,5; 6,0] против 6,8 [5,2; 7,0], p=0,023), указывающему на наличие инсулинорезистентности в группах сравнения, так как общепринятое нормальное значение индекса не должно превышать 2,7 мкЕд/мл;
- денситометрической плотности печени (42,5 [42,0; 48,0] НУ против 24,0 [21,0; 28,0] НУ, p=0,002), как подтверждение наличия МАЖБП в группе 2 и как определено дизайном исследования;
- липидному профилю, свидетельствующему о наибольших значениях в группе 2 – ОХ 6,9 [5,4; 7,6] против 5,3 [5,9; 7,1], p=0,002, ЛПНП 3,9 [2,5; 4,5] против 2,8 [2,5; 3,5], p=0,019, ТГ 3,4 [3,8; 4,3] против 2,7 [2,3; 3,1], p=0,003, значения ЛПВП без достоверных различий в группах сравнения;
- повреждению легочной ткани, по данным КТ ОГК, – 65,0 [50,0; 65,0]% – наибольший процент повреждения зарегистрирован при декомпенсации СД 2-го типа, МАЖБП в сравнении

Таблица 1
Сравнительная характеристика групп, включенных в исследование
Table 1
Comparative characteristics of groups included in the study

Показатель	Группа 1, Me [25; 75] (n=35)	Группа 2, Me [25; 75] (n=30)
Возраст (лет)	48,0 [45,0; 51,0]	52,0 [47,0; 55,0]
Стаж СД (лет)	8,0 [7,0; 10,0]	9,0 [9,0; 11,0]
ИМТ (кг/м ²)	34,1 [32,5; 38,0]*	37,0 [34,20; 39,0]
HbA1c (%)	7,1 [6,9; 7,5]*	8,9 [8,0; 9,6]
Индекс НОМА (мкЕд/мл)	5,1 [4,5; 6,0]*	6,8 [5,2; 7,0]
Средняя глюкоза крови (ммоль/л)	8,6 [7,5; 9,4]	9,2 [8,8; 10,1]
КТ печени (плотность, HU)	42,5 [42,0; 48,0]*	24,0 [21,0; 28,0]
ОХ (ммоль/л)	5,3 [5,9; 7,1]*	6,9 [5,4; 7,6]
ЛПНП (ммоль/л)	2,8 [2,5; 3,5]*	3,9 [2,5; 4,5]
ЛПВП (ммоль/л)	1,0 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,9]
ТГ (ммоль/л)	2,7 [2,3; 3,1]*	3,4 [3,8; 4,3]
КТ ОГК (% повреждения)	45,0 [30,0; 50,0]*	65,0 [50,0; 65,0]
SpO ₂ (%)	92,0 [89,0; 93,0]	88,0 [87,0; 90,0]

Примечание: * p<0,05 между группами.

со значением группы 1 – 45,0 [30,0; 50,0] %, p=0,029. У пациентов в 2 группах отмечались показатели SpO₂ ниже 95%, что рассматривается как состояние гипоксемии.
В табл. 2 продемонстрированы лабораторные данные пациентов, включенных в исследование, которые характеризуют тяжесть воспалительного процесса.

Таблица 2
Характеристика лабораторных показателей в группах сравнения
Table 2
Characteristics of laboratory indicators in groups

Показатель	Группа 1, Me [25; 75] (n=35)	Группа 2, Me [25; 75] (n=30)
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	5,8 [4,8; 6,2]*	4,1 [3,5; 5,2]
Нейтрофилы палочкоядерные (%)	6,0 [5,0; 7,0]	5,0 [5,0; 8,0]
Лимфоциты (%)	11,0 [10,0; 17,0]*	8,0 [7,0; 10,0]
Нейтрофилы сегментоядерные (%)	80,0 [81,0; 89,0]	83,0 [74,0; 80,0]
Эритроциты (×10 ¹² /л)	4,0 [3,9; 5,0]	4,4 [3,9; 4,5]
MCV (фл.)	88,0 [86,0; 90,1]	87,0 [82,0; 88,1]
Гемоглобин (г/л)	125,0 [115,0; 127,0]*	110,0 [110,0; 120,0]
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	210,0 [195,0; 230,0]*	175,0 [165,0; 190,0]
АСТ (Ед/л)	34,5 [24,0; 37,0]*	47,7 [36,0; 55,0]
АЛТ (Ед/л)	35,2 [27,0; 40,0]*	56,0 [41,0; 68,0]
ГГТП (Ед/л)	68,0 [53,2; 69,0]	89,0 [64,0; 120,0]
Общий билирубин (мкмоль/л)	19,6 [17,0; 23,0]	21,8 [20,0; 27,0]
СРБ (мг/л)	35,4 [27,0; 43,0]*	67,2 [41,0; 71,0]
ИЛ-6 (пг/мл)	43,4 [26,5; 53,0]*	73,8 [54,0; 89,0]

Примечание: * p<0,05 между группами.



Представленные данные общего анализа крови свидетельствуют о наличии более низких значений лейкоцитов в группе 2 – $4,1 [3,5; 5,2] \times 10^9/\text{л}$ против показателя группы 1 – $5,8 [4,8; 6,2] \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,015$), доли лимфоцитов – $8,0 [7,0; 10,0]\%$ против $11,0 [10,0; 17,0]\%$ в группе 1. Не получено различий между такими показателями, как доли нейтрофилов палочкоядерных и сегментоядерных, количество эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV). Содержание гемоглобина в группе 2 соответствует состоянию анемии легкой степени тяжести – $110,0 [110,0; 120,0]$ г/л при нормальных показателях в группе 1 – $125,0 [115,0; 127,0]$ г/л, $p=0,034$. Различия зарегистрированы в показателях тромбоцитов – $210,0 [195,0; 230,0] \times 10^9/\text{л}$ в группе 1 против $175,0 [165,0; 190,0] \times 10^9/\text{л}$ в группе 2, $p=0,002$. В таблице также отражены превышающие допустимые общепринятые нормальные значения показатели печеночных трансаминаз, так, в группах сравнения 2 и 1: АСТ $47,7 [36,0; 55,0]$ Ед/л против $34,5 [24,0; 37,0]$ Ед/л, $p=0,042$; АЛТ $56,0 [41,0; 68,0]$ Ед/л, что на $20,8$ Ед/л больше показателя группы 1 ($35,2 [27,0; 40,0]$ Ед/л, $p=0,003$). ГГТП в группе 2 составляет $89,0 [64,0; 120,0]$ Ед/л, медиана значений в группе 2 в 1,3 раза меньше показателя группы 1 – $68,0 [53,2; 69,0]$ Ед/л, $p=0,001$.

Повышения уровней печеночных трансаминаз на фоне COVID-19 могут быть ассоциированы с самостоятельным поражением паренхиматозного органа вирусом. SARS-CoV-2 способен проникать путем прямого воздействия не только в гепатоциты, обильная экспрессия АПФ2, являющегося мишенью вируса, также определена и на холангиоцитах, что способствует развитию замедленного воспаления ткани печени, нарушая ее функцию. Однако, по данным исследований, изменение уровней печеночных ферментов зарегистрировано только при длительном течении (до 20 месяцев) инфекции COVID-19 [15–19].

Тяжесть течения COVID-19 подтверждается не только наличием снижения SpO_2 менее 95%, вирусным повреждением легочной ткани, по данным КТ, наличием лимфопении, анемии. Важное значение в оценке течения отводится таким показателям, как СРБ – острофазовый белок, ранний индикатор воспаления ($35,4 [27,0; 43,0]$ мг/л в группе 1 против $67,2 [41,0; 71,0]$ мг/л в группе 2, $p=0,002$) и ИЛ-6 – маркер «цитокинового шторма» COVID-19, сопровождающегося возникновением тяжелой дыхательной недостаточности ($43,4 [26,5; 53,0]$ пг/мл против $73,8 [54,0; 89,0]$ пг/мл в группе 2, $p=0,002$), максимальные значения которых зарегистрированы в группе 2.

Таким образом, пациенты группы 2 – пациенты с СД 2-го типа в стадии декомпенсации, МАЖБП, наличием инсулинорезистентности и более тяжелым течением инфекции COVID-19 в сравнении с группой 1.

Одной из основных причин возникновения МАЖБП является инсулинорезистентность. Несмотря на низкую диагностическую значимость индекса НОМА, это один из немногих критериев, который наряду с окружностью талии широко используется для оценки инсулинорезистентности. Пациенты в 2 группах имеют индекс НОМА более $2,7$ мкЕД/мл, несмотря на длительный прием метформина в дозировке 2000 мг/сут в среднем в группе 1 и 2500 мг/сут в группе 2 и стаж СД 2-го типа в группах сравнения $8,0$ года и $9,0$ года в группах 1 и 2 соответственно. Полученные результаты коррелируют с данными, опубликованными в 2016 г., которые свидетельствуют о сохранении повышенного индекса НОМА у пациентов с ожирением на фоне приема метформина, и реальной клинической практикой [20].

Инсулинорезистентность и, как ее следствие, глюкозотоксичность приводят к активации глюконеогенеза, угнетению гликогенеза, повышению секреции ДПП4. ДПП4, известная как CD26, представляет собой сериновую экзопептидазу, многофункциональный трансмембранный гликопротеин типа 2, который присутствует в димерной форме на поверхности клетки и является одним из функциональных рецепторов SARS-CoV-2 [21–25].

ДПП4 регулирует активность пептидных гормонов, нейропептидов, цитокинов и факторов роста, а также действует как поверхностный антиген, взаимодействуя с другими молекулами или белками, опосредуя межклеточное взаимодействие, а также взаимосвязь между клетками и матриксом, оказывая влияние на различные регуляторные механизмы в иммунной

активации и воспалительной реакции [5, 26]. ДПП4 существует в организме не только в форме трансмембранного белка 2-го типа, который способен отщепляться от мембраны с помощью металлопротеиназ, но и в циркулирующей форме в кровотоке (растворимая форма ДПП4). Растворимая форма ДПП4 (рДПП4) обладает паракринным и эндокринным действием [27]. Учитывая способность белка S вируса SARS-CoV-2 воздействовать на трансмембранный белок ДПП4 и проникать внутрь клетки, вызывая ее повреждение, определенный интерес представляет исследование уровня рДПП4 в различных средах организма в группах сравнения (табл. 3).

Очевидны выявленные различия: уровни рДПП4 в сыворотке крови в группе 2 в 1,8 раза больше – 73,9 [54,0; 88,9] нг/мл, чем в группе 1 – 40,5 [32,3; 54,1] нг/мл, $p=0,001$, определение рДПП4 в моче свидетельствует о минимальной экскреции в группе 1 – 1,9 [0,9; 1,9] нг/мл против 18,4 [0,9; 29,6] нг/мл в группе 2. Поскольку группа 2 включала пациентов с СД 2-го типа и МАЖБП, можно сделать заключение, что повышение рДПП4 сопровождается снижением мочевого экскреции.

Далее был проведен анализ для выявления линейной связи между изучаемыми параметрами с оценкой по коэффициенту Спирмена. В группе 1 выявлена положительная корреляция между значением рДПП4 сыворотки и АСТ ($r=0,384$), АЛТ ($r=0,678$) и отрицательная между

Таблица 3
Значения ДПП4 в группах сравнения
Table 3
DPP4 values in groups

Показатель	Группа 1, Me [25; 75] (n=35)	Группа 2, Me [25; 75] (n=30)
рДПП4 (сыворотка (нг/мл))	40,5 [32,3; 54,1]*	73,9 [54,0; 88,9]
рДПП4 (моча (нг/мл))	18,4 [0,9; 29,6]*	1,9 [0,9; 1,2]

Примечание: * $p<0,05$ между группами.

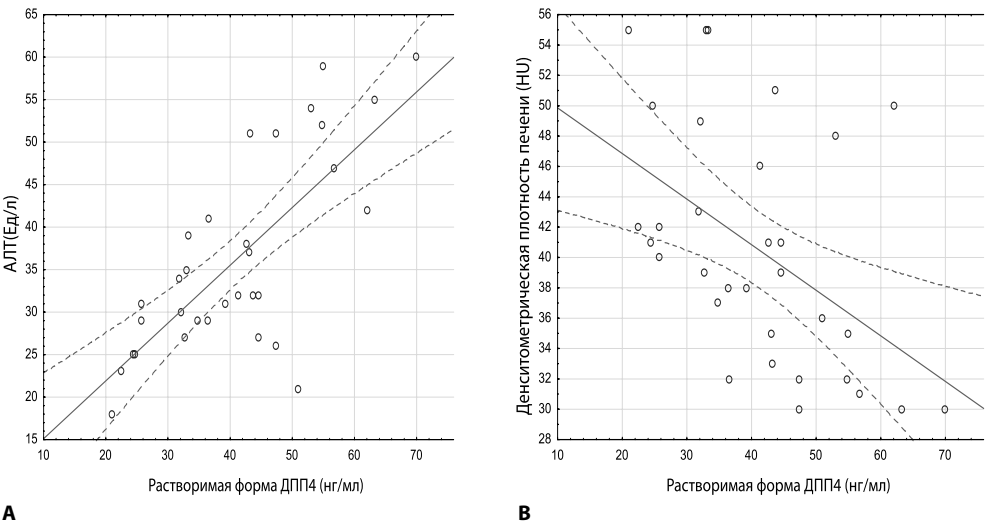


Рис. 1. Зависимость между рДПП4 сыворотки крови и АЛТ (А), денситометрической плотностью печени (В) в группе 1
Fig. 1. Relationship between sDPP4 and ALT (A), liver densitometric density (B) in group 1

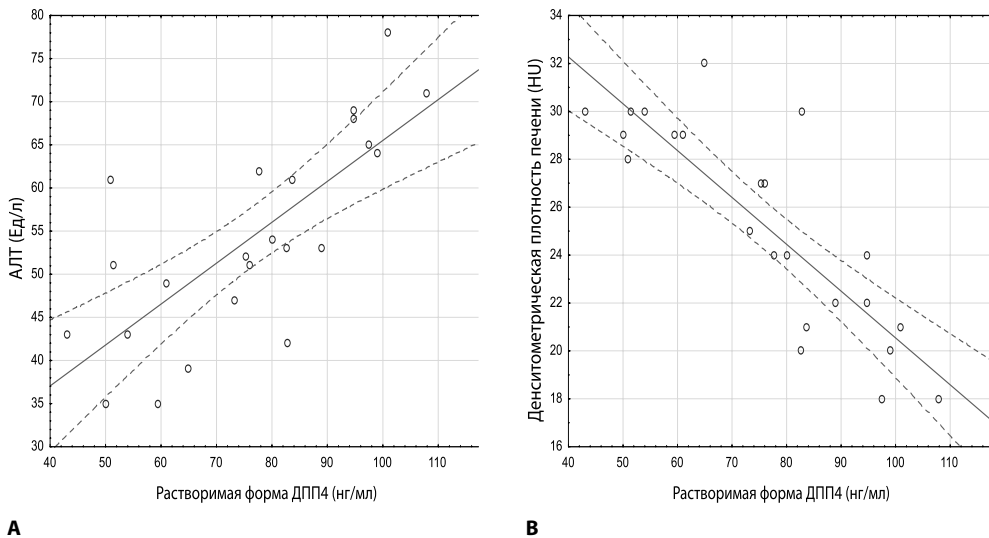


Рис. 2. Зависимость между рДПП4 в сыворотке крови и АЛТ (А), денситометрической плотностью печени (В) в группе 2

Fig. 2. Relationship between sDPP4 in blood serum and ALT (A), densitometric density of the liver (B) in group 2

рДПП4 сыворотки и денситометрической плотностью печени ($r = -0,564$) (рис. 1), процентом повреждения легочной ткани по данным КТ ($r = 0,614$), HbA1c ($r = 0,471$). Приведенные результаты указывают на потенциальную связь рДПП4 сыворотки крови с развивающимися нарушениями функции и структуры (плотности) печени и выраженностью повреждения легочной ткани и позволяют высказать гипотезу о негативном влиянии рДПП4 сыворотки на течение анализируемой коморбидной патологии.

В группе 2 между значением рДПП4 сыворотки и АЛТ выявлена положительная связь ($r = 0,776$). При этом определена отрицательная связь рДПП4 сыворотки с денситометрической плотностью печени ($r = -0,821$) (рис. 2), процентом повреждения легочной ткани по данным КТ ($r = 0,791$), HbA1c ($r = 0,542$), SpO₂ ($r = -0,402$).

Таким образом, повышение значения рДПП4 находится в прямой корреляционной зависимости с АЛТ и негативной с денситометрической плотностью печени, повреждением легочной ткани по данным КТ, HbA1c в обеих группах исследования.

Учитывая тот факт, что количество ДПП4 у пациентов с СД 2-го типа в 5–7 раз больше, чем у пациентов без СД 2-го типа, а также наличие 2 форм ДПП4 в организме человека, по данным нашего исследования можно предположить, что тяжесть течения COVID-19 зависит от уровня рДПП4. Данное предположение аргументируется тяжестью течения инфекционного процесса в группе 2 (табл. 1 и 2). Этот вывод согласовывается с данными, продемонстрированными в работе Raha A.A. et al., в которой уровень рДПП4 блокирует возможность проникновения в клетки вируса SARS-CoV-2, тогда как низкий уровень рДПП4 может быть связан с более высоким риском заражения и рассматривается как один из механизмов восприимчивости пациентов к вирусу SARS-CoV-2 [28]. Необходимо отметить, что в группу 2 включены пациенты с МАЖБП, на фоне которой активность металлопротеиназ увеличивается [29], что способствует отщеплению от мембраны клетки ДПП4 и ее трансформации в рДПП4. Снижение экскреции рДПП4 с мочой у этой категории пациентов усугубляет повышение сывороточного уровня рДПП4 и негативное влияние на тяжесть патологического процесса.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты post hoc анализа группы пациентов с СД 2-го типа (HbA1c 8,5%), ожирением 2-й степени и МАЖБП на 4-е сутки с момента развития COVID-19 у невакцинированных лиц выявили наибольшие значения СРБ, ИЛ-6, большой процент повреждения легочной ткани по данным КТ, низкое значение SpO_2 , наличие анемии легкой степени, лимфопении, большие значения АСТ и АЛТ.

Повышение рДПП4 в сыворотке может являться лабораторным маркером тяжести течения COVID-19, что подтверждается повышением ее уровня в 1,8 у этой категории пациентов и выявленными зависимостями между рДПП4 сыворотки крови с АЛТ ($r=0,776$), денситометрической плотностью печени ($r=-0,821$), процентом повреждения легочной ткани по данным КТ ($r=0,791$), HbA1c ($r=0,542$), SpO_2 ($r=-0,402$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Badawi A, Ryoo S.G. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the middle east respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res.* 2016;5(3):733. doi: 10.4081/jphr.2016.733
2. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(5):E736–E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020
3. Ardigo D, Valtuena S, Zavaroni I. Pulmonary complications in diabetes mellitus: the role of glycemic control. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004;3(4):455–8. doi: 10.2174/1568010042634488
4. Fuso L, Pitocco D, Antonelli-Incalzi R. Diabetic lung, an underrated complication from restrictive functional pattern to pulmonary hypertension. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(6):e3159. doi: 10.1002/dmrr.3159
5. Chidiebere V.U., Basil Chukwuma E., Bede I.N., COVID-19 and Diabetes Mellitus: The Link and Clinical Implications. *Dubai Diabetes Endocrinol J.* 2020;26(2):69–77. doi: 10.1159/000511354
6. Wan Y, Shang J, Graham R. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127–20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
7. Li X.C., Zhang J., Zhuo J.L. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017;125(Pt. A):21–38. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.005
8. European societies of cardiology position statement of ESC council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. March 13, 2020. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-hypertension-\(CHT\)/News/Position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-hypertension-(CHT)/News/Position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers) (accessed 6 September 2023).
9. Liu C., Li Y., Guan T. ACE2 polymorphisms associated with cardiovascular risk in uygurs with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):127. doi: 10.1186/s12933-018-0771-3
10. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193–9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
11. Costantino S., Paneni F., Battista R. Impact of glycemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA_{1c} levels. *Diabetes.* 2017;66(9):2472–2482. doi: 10.2337/db17-0294
12. Hamdy G, Mohamed A., Alaa R. Pulmonary function changes in diabetic lung. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013;62:3:513–517.
13. Longmore D.K., Miller J.E., Bekkering S. Diabetes and overweight/obesity are independent, nonadditive risk factors for in-hospital severity of COVID-19: An international, multicenter retrospective meta-analysis. *Diabetes Care.* 2021;dc202676. doi: 10.2337/dc20-2676
14. Zeb I., Li D., Nasir K. Computed tomography scans in the evaluation of fatty liver disease in a population based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Acad Radiol.* 2012;19(7):811–8. doi: 10.1016/j.acra.2012.02.022
15. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021;594:259–264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9
16. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P. COVID-19: From an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2021;58:297–310. doi: 10.1080/10408363.2020.1860895
17. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021;11:16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
18. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. Long-COVID: A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021;76:396–398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818/
19. de Lima I.C., de Menezes D.C., Uesugi J.H.E. Liver Function in patients with long-term coronavirus disease 2019 of up to 20 months: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(7):5281. doi: 10.3390/ijerph20075281
20. Van der Aa M.P., Elst M.A., Van de Garde E.M. Long-term treatment with metformin in obese, insulin-resistant adolescents: results of a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Nutr Diabetes.* 2016;6(8):e228. doi: 10.1038/nutd.2016.37
21. Brooke G.N., Prischi F. Structural and functional modelling of SARS-CoV-2 entry in animal models. *Sci Rep.* 2020;10(1):15917. doi: 10.1038/s41598-020-72528-z
22. Vankadari N., Wilce J.A. Emerging Wuhan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):601–604. doi: 10.1080/22221751.2020.1739565
23. Li Y., Zhang Z., Yang L. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *iScience.* 2020;23(6):101160. doi: 10.1016/j.isci.2020.101160
24. Radzikowska U., Ding M., Tan G. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020 Nov;75(11):2829–2845. doi: 10.1111/all.14429
25. Gao Q., Zhang W., Li T. Interrelationship between 2019-nCoV receptor DPP4 and diabetes mellitus targets based on protein interaction network. *Sci Rep.* 2022;12:188. doi: 10.1038/s41598-021-03912-6
26. Raj V.S., Mou H., Smits S.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495(7440):251–254. doi: 10.1038/nature12005
27. Röhrborn D., Wronkowitz N., Eckel J. DPP4 in diabetes. *Front Immunol.* 2015;6:386. doi: 10.3389/fimmu.2015.00386
28. Raha A.A., Chakraborty S., Henderson J. Investigation of CD26, a potential SARS-CoV-2 receptor, as a biomarker of age and pathology. *Biosci Rep.* 2020;40(12):BSR20203092. doi: 10.1042/BSR20203092
29. Abdelaziz R., Elbasel M., Esmat S. Tissue Inhibitors of metalloproteinase-1 and 2 and obesity related non-alcoholic fatty liver disease: is there a relationship. *Digestion.* 2015;92(3):130–137. doi: 10.1159/000439083