

ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С СД 1 ТИПА ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 ИНФЕКЦИЮ

Садирходжаева Азизахон Алавитдиновна

DSc, доцент кафедры Пропедевтики детских болезней №2

Ташкентского Государственного Медицинского Университета

ORCID: 0000-0003-0485-8381

azizanew@mail.ru

Аннотация: Проведено проспективное исследование, включающее 254 ребёнка с сахарным диабетом 1 типа, перенёвших COVID-19-инфекцию, и 30 практически здоровых детей контрольной группы. Обследование проводилось через 6 месяцев после заболевания. Установлено, что у детей с СД1 уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) был достоверно повышен, что отражает активацию ангиогенных и воспалительных процессов, лежащих в основе эндотелиальной дисфункции. Отмечена сильная положительная корреляция между VEGF и TNF- α ($r = 0,95$), подтверждающая взаимосвязь воспалительных и сосудистых механизмов повреждения при хронической гипергликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; COVID-19; эндотелиальная дисфункция; гемостаз; VEGF.

Аннотация: COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган 254 нафар 1-тур қандли диабетга чалинган болалар ва назорат гуруҳидаги 30 нафар деярли соғлом болаларни ўз ичига олган проспектив тадқиқот ўтказилди. Текширув касалликдан 6 ой ўтгач ўтказилди. ҚД1 билан оғриган болаларда қон томир эндотелиал ўсиш омили (ВЕГФ) даражаси сезиларли даражада ошганлиги аниқланди, бу эндотелиал дисфункция асосида ётган ангиоген ва яллиғланиш жараёнларининг фаоллашувини акс эттиради. Сурункали гипергликемияда яллиғланиш ва зарарланишининг қон томир механизмлари ўртасидаги боғлиқликни тасдиқловчи VEGF. ва TNF - α ($p = 0,95$) ўртасида кучли ижобий корреляция қайд этилди.

Калит сўзлар : 1-тур қандли диабет; COVID-19; эндотелиал дисфункция; гемостаз; VEGF.

Abstract: A prospective study was conducted, including 254 children with type 1 diabetes mellitus who had COVID-19 infection and 30 practically healthy children in the control group. The examination was conducted 6 months after the illness. It was established that in children with type 1 diabetes mellitus, the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) was significantly elevated, reflecting the activation of angiogenic and inflammatory processes underlying

endothelial dysfunction. A strong positive correlation was noted between VEGF and TNF- α ($r = 0.95$), confirming the relationship between inflammatory and vascular damage mechanisms in chronic hyperglycemia.

Keywords: *type 1 diabetes mellitus; COVID-19; endothelial dysfunction; hemostasis; VEGF.*

Введение. COVID-19 вызывает системную воспалительную реакцию с повышенным уровнем множества цитокинов (например, фактора некроза опухоли α [TNF- α], интерлейкина-6), которые способствуют острым тромбозам и долгосрочному сердечно-сосудистому риску [1,5]. Стойкая эндотелиальная дисфункция, фиброз и повышенный сердечно-сосудистый риск стали серьезными проблемами, особенно у пациентов с уже имеющимися сопутствующими заболеваниями. Результаты исследования серии случаев с самоконтролем и сопоставленной когорты в Швеции показали повышенный риск острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта после COVID-19 [2,3]. Еще одно общенациональное исследование, проведенное в Дании, было установлено, что в остром периоде COVID-19 значительно возрастает риск развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, не перенесшими инфекцию, у больных COVID-19 вероятность инсульта и развития терминальной стадии почечной недостаточности оказалась в два раза выше. Кроме того, скорректированный риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивался на 60%. Схожие результаты отмечались и среди пациентов в когорте с доминированием омикрон-штамма: у инфицированных диабетиков наблюдалась значительно возросшая вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, терминальной стадии почечной недостаточности, инсульта и сердечной недостаточности. чем у их неинфицированных коллег [6, 7]. Эти результаты подчёркивают, что неблагоприятное воздействие COVID-19 на сердечно-сосудистую систему у лиц с диабетом является как острым, так и устойчивым с течением времени. Кроме того, сочетание хронического воспаления, характерного для диабета, и острого воспалительного ответа, спровоцированного COVID-19, кажется, увеличивает вероятность развития сосудистых осложнений. Несмотря на то что отдалённые сердечно-сосудистые последствия COVID-19 остаются предметом активных исследований, имеющиеся данные подчёркивают важность длительного динамического наблюдения и применения направленных терапевтических подходов с целью минимизации повышенного сердечно-сосудистого риска у данной уязвимой категории пациентов [4, 8].

Цель исследования. Изучить особенности параметров гемостаза и эндотелиальной дисфункции у детей с СД 1 типа перенесших COVID-19 инфекцию

Материалы и методы исследования. Нами было проведено проспективное исследование, охватившее 254 ребёнка с сахарным диабетом 1 типа, перенёвших COVID-19-инфекцию. Обследование проводилось спустя 6 месяцев после перенесённого заболевания у пациентов, находившихся на стационарном лечении в детском отделении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова и 30 практически здоровых детей аналогичного возраста и пола, перенесших COVID-19 инфекцию спустя 6 месяцев (контрольная группа).

Результаты и обсуждение. По поставленным цели и задачам, дети с СД1 были распределены на группы, из них основную группу составили 102 ребенка которые были разделены на 2 подгруппы, 1я подгруппа дети с КВН и ДКАН ($n=28$), 2я подгруппа дети с ДКАН ($n=74$), группу сравнения составили 152 ребенка без установленного КВН и ДКАН.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у больных с сахарным диабетом 1 го типа, перенесших COVID-19 инфекцию не выявлено статистически значимой разницы по возрасту, стажу сахарного диабета и полу в сравнении с группой контроля.

Таблица 1.

Клиническая характеристика обследованных детей с СД 1 типа

Параметры	Основная группа (n=254)	Группа контроля (n=30)
Средний возраст (лет)	12,85±0,7	12,76±3,9
Градация по полу:		
мальчики	44,1%	46,7%
девочки	55,9%	53,3%
Стаж СД (лет)	4,59±0,58	-

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) рассматривается как предиктор и фактор риска развития сосудистых осложнений, которые со временем могут способствовать формированию сердечной патологии у детей с сахарным диабетом 1 типа. В рамках проведённого нами исследования было установлено, что уровень VEGF в сыворотке крови был повышен у детей с СД1, перенёсших COVID-19-инфекцию, что может указывать на усиление процессов ангиопатии и воспалительного повреждения сосудистого эндотелия в данной когорте пациентов. Также нами было выявлено, что гликемический контроль влияет на уровень VEGF в сыворотке крови и что тяжесть микрососудистых осложнений связана со значительным увеличением уровня VEGF в сыворотке крови основной группы детей с сахарным диабетом 1 типа. Также нами была выявлена прямая сильная корреляционная взаимосвязь ($r=0,95$) между показателями TNF α и VEGF которая доказывало развития сосудистых изменений генез которых является гипергликемия (рис. 1).

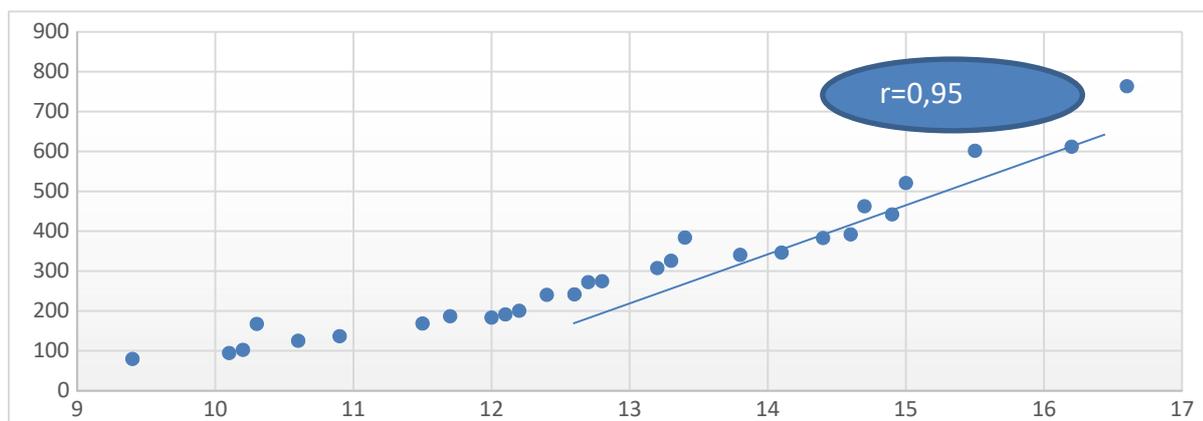


Рис. 1. Корреляция между HbA1c и VEGF

Согласно результатам ROC-анализа, уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) обладает высокой информативностью в оценке вероятности миокардиального поражения у детей с СД1 после COVID-19. Площадь под кривой (AUC) составила 0,979 ($p < 0,001$), что свидетельствует об отличной диагностической точности. Порог $>274,6$ пг/мл обеспечивает:– Чувствительность — 86,67%, Специфичность — 100,0%. Индекс Юдена (J) = 0,8667, что подтверждает оптимальность критерия $>274,6$ пг/мл. Альтернативное оптимальное значение $>200,5$ пг/мл даёт 100% чувствительность и 84,62% специфичности. Таким образом, VEGF может использоваться как надёжный сосудисто-воспалительный биомаркер поражения миокарда у детей с диабетом 1 типа в поствирусный период. Высокая AUC свидетельствует о сильной ассоциации между уровнем VEGF и патологическим состоянием, что подтверждает возможность использования этого показателя как высокоточного диагностического показателя эндотелиальной дисфункции. График иллюстрирует взаимосвязь между чувствительностью (доля правильно выявленных

патологий) и специфичностью (доля правильно классифицированных нормальных случаев) в зависимости от порогового значения уровня VEGF. Снижение порогового значения приводит к увеличению чувствительности, так как большее количество пациентов с повышенным VEGF классифицируется как патология. Однако это сопровождается снижением специфичности, поскольку увеличивается количество ложноположительных результатов. Повышение порогового значения увеличивает специфичность за счёт снижения числа ложноположительных диагнозов. При этом чувствительность уменьшается, что повышает вероятность пропуска пациентов с патологией. Пороговые значения, при которых чувствительность и специфичность находятся в балансе, являются оптимальными для диагностики, если требуется равный учёт обоих параметров. Этот подход особенно важен в клинической практике, когда требуется минимизировать как пропущенные случаи заболевания, так и ложноположительные диагнозы.

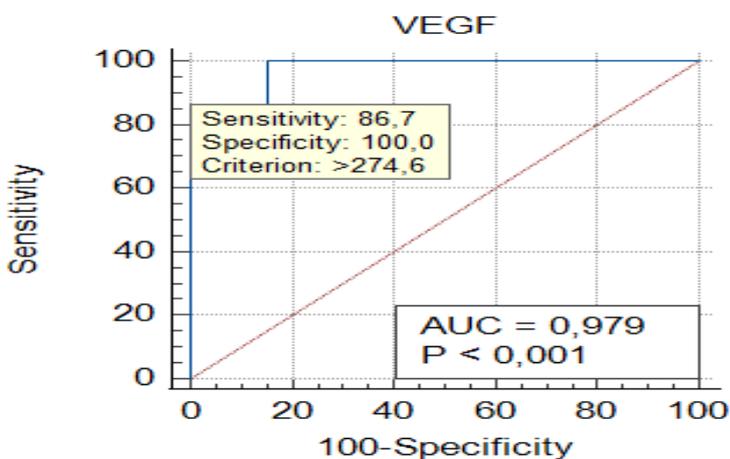


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя от значения VEGF

График демонстрирует (рис.2), что уровень VEGF может быть использован как диагностический маркер, но выбор порога должен зависеть от клинического контекста. Например, для раннего выявления патологий предпочтение отдаётся порогу с высокой чувствительностью, а для подтверждения диагноза — порогу с высокой специфичностью.

Выводы.

1. Проведённое исследование показало, что уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) достоверно повышен у детей с сахарным диабетом 1 типа, перенёвших COVID-19-инфекцию, что отражает активацию ангиогенных и воспалительных процессов, лежащих в основе эндотелиальной дисфункции. Установлена сильная положительная корреляция между VEGF и TNF- α ($r = 0,95$), подтверждающая взаимосвязь воспалительных и сосудистых механизмов повреждения при хронической гипергликемии.

2. Согласно результатам ROC-анализа, VEGF обладает высокой диагностической ценностью (AUC = 0,979; $p < 0,001$) для оценки риска миокардиального поражения у детей с СД1 после перенесённой COVID-19-инфекции. Пороговое значение >274,6 нг/мл является оптимальным критерием для дифференциации пациентов с признаками сердечно-сосудистых нарушений. VEGF может рассматриваться как надёжный сосудисто-воспалительный биомаркер, отражающий степень эндотелиального повреждения и способный использоваться для ранней диагностики и прогнозирования кардиоваскулярных

осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа в поствирусный период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gorbalenya AE. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. February 11, 2020
2. Guidline Bhimraj A, morgan RL, Shumaker AH et al. Infections Disease Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 IDSA, 2020 Dec 02
3. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020.
4. Han M.S., Seong M.W., Kim N., et al. (2022). "Viral RNA load in mildly symptomatic and asymptomatic children with COVID-19". *Journal of the American Medical Association Pediatrics*, 176(4), 395–400. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.0368.
5. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. e14.
6. Patel AB et al. Post-COVID inflammatory syndrome in children. *Lancet Child & Adolescent Health.* 2022. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00068-9.
7. Smith TJ et al. Long-term cardiovascular effects of COVID-19 in children with diabetes. *Australian Pediatric Journal.* 2021. DOI: 10.1056/APJ2021205.
8. Tang J.W., Bahnfleth W.P., Bluysen P.M., et al. Dismantling myths on the airborne transmission of SARS-CoV-2 // *Journal of Hospital Infection.* 2021. Vol. 110. P. 89–96. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.12.024.