

УДК: 616.98:578.834.1]-06:616.379-008.64]-085.273  
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.2.60.2026.24

О. М. Мазур<sup>1</sup>, Р. О. Ткаченко<sup>2</sup>

КНП БМР «Білоцерківська міська лікарня № 2»<sup>1</sup>  
(м. Біла Церква, Україна),  
Національний університет охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика<sup>2</sup>  
(м. Київ, Україна)

ВЗАЄМОЗ'ЯЗОК ЦУКРОВОГО  
ДІАБЕТУ 1 ТА 2 ТИПУ З РОЗВИТКОМ  
КОАГУЛОПАТІЇ У ТЯЖКИХ ПАЦІЄНТІВ  
З COVID-19 ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ  
АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ  
(РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ  
РЕЗУЛЬТАТІВ)

**Резюме.**

Аналіз клінічних випадків COVID-19 підтверджує, що супутні захворювання суттєво погіршують прогноз хвороби. Цукровий діабет визначено як один із провідних чинників несприятливого перебігу, що обумовлює високий рівень госпіталізації та смертності. На сьогодні відсутній єдиний міжнародний протокол проведення антикоагулянтної терапії (АКТ) у пацієнтів із COVID-19, який би враховував тип цукрового діабету (ЦД) та ступінь метаболічних порушень.

**Мета дослідження.** Оцінити перебіг COVID-19 у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу, з акцентом на розвиток коагулопатії та визначення оптимальних програм антикоагулянтної терапії.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 268 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Пацієнти були розподілені на групи залежно від наявності ЦД (ЦД1, ЦД2 та без діабету) та режиму АКТ (профілактичні, лікувальні дози НМГ та ескалаційна терапія НМГ+НФГ). Оцінювалися показники СЗР (ІЛ-6, СРБ, феритин) та гемостазу (D-димер, фібриноген). Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальним комітетом з біоетики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 8 від 07.11.2022 р.). Обробка даних проводилася з використанням пакету програм SPSS (v. 26.0). Перевірку на нормальність розподілу кількісних показників здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Вілка. У разі нормального розподілу використовували методи параметричної статистики (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA для порівняння трьох груп). Для показників із розподілом, відмінним від нормального (зокрема, D-димер, ІЛ-6), застосовували непараметричний критерій Крускала-Уолліса. Порівняння категоріальних змінних (наприклад, потреба у ШВЛ, летальність) проводили за допомогою критерію хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона. Відмінності вважалися статистично значущими при рівні  $p < 0,05$ . Дослідження проводилося в межах науково-дослідницької роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології НУОЗ України ім. П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0122U201473, терміни виконання 2022-2026 рр.).

**Результати.** Встановлено, що ЦД 2 типу є найбільш вагомим предиктором несприятливого прогнозу: летальність складала 34,7%, що достовірно вище за ЦД 1 типу (21,4%,  $p < 0,05$ ). Критична гіперглікемія ( $12,3 \pm 2,5$  ммоль/л) у групі ЦД2 корелювала з найвищим рівнем D-димеру ( $3,6 \pm 0,5$  мг/л) та ІЛ-6 ( $112,4 \pm 14,5$  пг/мл). Найнижча летальність (18,0%) зафіксована при застосуванні лікувальних доз НМГ. Ескалаційна терапія була необхідною при стійкій гіперкоагуляції, проте супроводжувалася 20% ризиком кровотеч.

**Висновки.** Оптимальною стратегією АКТ при поєднанні COVID-19 та ЦД є застосування лікувальних доз НМГ із можливою ескалацією до комбінації НМГ+НФГ при рівні D-димеру  $> 3,0$  мг/л та глікемії  $> 12$  ммоль/л.

**Ключові слова:** COVID-19; цукровий діабет; коагулопатія; D-димер; антикоагулянтна тактика.

**Вступ**

COVID-19 залишається однією з найнебезпечніших інфекційних хвороб ХХІ століття. За даними Worldometer станом на 13 квітня 2023 року у світі було зареєстровано 704 753 890 випадків COVID-19, з яких 7010 681 завершилися летально. В Україні зафіксовано 5 557 995 випадків, із них 112 418 – летальні [1]. Коронавірусна інфекція (COVID-19) стала глобальним викликом для системи охорони здоров'я, спричинивши значні соціальні та економічні наслідки. Високі показники захворюваності та смертності свідчать про те, що COVID-19 має не лише інфекційний, але й системний характер ураження організму [10, 11].

Одним із ключових факторів, що підвищували ризик несприятливого перебігу та летальності, була наявність коморбідної патології, зокрема цукрового діабету. Пацієнти з діабетом мають порушення імунної відповіді, схильність до хронічного запалення та високий ризик розвитку коагулопатії, що у поєднанні з COVID-19 значно збільшує ймовірність тромботич-

них ускладнень [2, 12, 15]. У наукових джерелах відзначається, що пацієнти з діабетом 2 типу мають більш тяжкий перебіг COVID-19, ніж пацієнти з діабетом 1 типу. Це пояснюється наявністю супутніх факторів – ожиріння, артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому, які посилюють ризик тромбозів та летальних наслідків [6, 7, 9]. Водночас у пацієнтів із діабетом 1 типу ризик ускладнень також підвищений, але перебіг менш агресивний [5, 12]. Систематичний огляд Chen HB та співавт. (2025) [3] підтвердив, що наявність діабету асоціюється з підвищеним ризиком смертності та ускладнень при COVID-19. Водночас міжнародні дослідження демонструють суперечливі дані щодо відмінностей між діабетом 1 та 2 типу. Так, британське дослідження Barron E. та співавт. (2020) [1] показало, що діабет 1 типу асоціюється з вищим відносним ризиком смерті, ніж діабет 2 типу. Натомість румунські дослідження Timisoara Research Group (2025) [5] свідчать, що пацієнти з діабетом 2 типу мали тяжчий клінічний перебіг, довше перебували у стаціонарі та частіше по-

требували штучної вентиляції легень порівняно з пацієнтами з діабетом 1 типу.

Особливу увагу слід приділити антикоагулянтній терапії, яка стала одним із ключових напрямів лікування тяжких пацієнтів із COVID-19 [13,19,23]. Використання низькомолекулярних гепаринів (зокрема еноксапарину) у профілактичних та лікувальних дозах дозволяє знизити ризик тромботичних ускладнень, проте потребує індивідуалізації залежно від типу діабету, рівня D-димеру та супутніх патологій [4, 16].

### Мета дослідження

Метою дослідження було оцінити перебіг COVID-19 у пацієнтів із діабетом 1 та 2 типу, з акцентом на коагулопатію та ефективність антикоагулянтної терапії.

### Матеріали та методи

Проведено ретроспективне дослідження на базі КНП «Білоцерківська міська лікарня № 1» (період охоплення – 2021 рік). До аналізу було включено 268 медичних карт стаціонарних хворих із тяжким перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19), підтвердженої методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Основними критеріями включення були: вік понад 18 років, тяжкий перебіг COVID-19 (згідно з протоколами МОЗ України), потреба в інтенсивній терапії. Пацієнти були розподілені на дві основні когорти залежно від наявності коморбідної патології: Основна група (n=114): пацієнти з цукровим діабетом (ЦД), що була розділена на підгрупи: ЦД 1 типу (n=42) – пацієнти з абсолютною інсуліновою недостатністю; ЦД 2 типу (n=72) – пацієнти з відносною інсуліновою недостатністю та ознаками метаболічного синдрому. Група порівняння (n=154) – пацієнти без порушень вуглеводного обміну в анамнезі та нормальними показниками глікемії при госпіталізації. Досліджувані групи продемонстрували високу однорідність за віком (p=0,28) та індексом маси тіла (p=0,23). У структурі вибірки переважали жінки – 53,7% (n=144) проти 46,3% (n=124) чоловіків (p=0,58). Показники індексу маси тіла (ІМТ) в усіх когортах відповідали критеріям надлишкової ваги та ожиріння (Grade I-II), що створювало уніфікований соматичний фон.

Залежно від клінічної картини, рівня D-димеру та супутньої патології, пацієнти отримували різні програми антикоагулянтної терапії (АКТ): Відповідно були розділені на групи залежно від дози АКТ: група 1- профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів (НМГ), група 2 – лікувальні дози НМГ, група 3 – ескаляційна терапія, що передбачала ступінчасту комбінацію НМГ та нефракціонованого гепарину (НФГ). Під час призначення АКТ приймалися до уваги наступні фактори: тяжкість перебігу COVID-19, у першу чергу виразність системної запальної реакції (СЗР) і гіпоксемії, ступінь поширеності судинного тромбозу опосередковано за концентрацією D-димеру плазми, і виразність синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВСЗК) за концентрацією тромбоцитів в периферичній крові. Ступінь виразності СЗР визначали за концентрацією білків гострої фази запалення – С-реактивного білку (СРБ), феритину, фібрину,

фібриногену, альбуміну; за плазматичним рівнем прозапального цитокіну ІЛ-6. Прокоагулянтну складову системного запалення визначали за рівнем фібрину, фібриногену і концентрації моноцитів в периферичній крові, оскільки моноцити, так як і тромбоцити, продукують кров'яний тромбопластин. Активність фібринолізу визначали безпосередньо за концентрацією D-димеру плазми (продуктів деградації фібрину і фібриногену). АКТ проводилась на фоні антицитокінової терапії глюкокортикоїдами (на початку лікування – дексаметазон 8 мг в/в) та пульс терапії метилпреднізолоном у відповідності до існуючих рекомендацій [18, 20, 25].

Системна запальна відповідь оцінювалася за рівнями СРБ, феритину та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Стан системи гемостазу контролювався за показниками D-димеру, кількості тромбоцитів, активованого часткового тромбопластинного часу (АЧТЧ), протромбінового індексу (ПТІ) та фібриногену. Глікемічний контроль здійснювався шляхом моніторингу рівня глюкози плазми крові.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальним комітетом з біоетики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (Протокол № 8 від 07.11.2022 р.).

Обробка даних проводилася з використанням пакету програм SPSS (v. 26.0). Перевірку на нормальність розподілу кількісних показників здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Вілка. У разі нормального розподілу використовували методи параметричної статистики (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA для порівняння трьох груп). Для показників із розподілом, відмінним від нормального (зокрема, D-димер, ІЛ-6), застосовували непараметричний критерій Крускала-Уолліса. Порівняння категоріальних змінних (наприклад, потреба у штучній вентиляції легень (ШВЛ), летальність) проводили за допомогою критерію хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона. Відмінності вважалися статистично значущими при рівні  $p < 0,05$ .

Дослідження проводилось в межах науково-дослідницької роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології НУОЗ України ім. П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0122U201473, терміни виконання 2022-2026 рр.).

### Результати та їх обговорення.

Аналіз клінічних результатів продемонстрував значну гетерогенність перебігу COVID-19 залежно від типу метаболічних порушень. Проведений аналіз показав, що найвищі показники летальності спостерігалися серед пацієнтів із ЦД 2 типу – 34,7% (25/72), що статистично значущо перевищувало показники у пацієнтів із ЦД 1 типу (21,4%,  $p < 0,05$ ) та групи без діабету (18,8%,  $p < 0,01$ ) (табл. 1). Ці дані свідчать про те, що саме інсулінорезистентність та асоційована з ЦД 2 типу системна запальна відповідь відіграють ключову роль у несприятливому прогнозі, що узгоджується з даними Cariou et al. (2020) у дослідженні CORONADO [12], а також результатами мета-аналізу Zhu et al. (2020) [15], які вказують на пряму кореляцію між декомпенсацією глікемії та тяжкістю коагулопатії при коронавірусній інфекції.

Таблиця 1

## Клінічні результати лікування залежно від типу діабету

Клінічний параметр	Без ЦД (n=154)	ЦД 1 типу (n=42)	ЦД 2 типу (n=72)	p-value
Летальність, % (n)	18,8% (29)	21,4% (9)	34,7% (25)	<0,05
Потреба у ШВЛ, %	22,1%	28,6%	41,7%	<0,01
Тривалість госпіталізації (M ± SD)	12,7 ± 3,1	14,2 ± 3,8	18,6 ± 4,5	<0,05

Потреба у ШВЛ у групі ЦД 2 типу сягала 41,7%, що майже вдвічі перевищувало аналогічний показник у пацієнтів без діабету (22,1%). Також зафіксовано подовження тривалості госпіталізації у пацієнтів із ЦД 2 типу до 18,6 ± 4,5 днів, що вказує на складність стабілізації гемостазу та системної запальної відповіді у даної категорії хворих. Хоча 108 пацієнтів отримували лікувальні дози НМГ, у 68 випадках було застосовано ескалаційну терапію (НМГ + НФГ). Наявність ЦД 2 типу була асоційована з вищою ймовірністю переходу до ескалаційної схеми через стійку гіперкоагуляцію та зростання рівня D-димеру. Отримані дані

узгоджуються з результатами RAPID trial (2021) [4], де терапевтичний гепарин знижував ризик смерті та інтубації у пацієнтів із середньою тяжкістю COVID-19. Систематичний огляд BMJ Open 2025 [14] підтвердив, що діабет асоціюється з підвищеним ризиком смертності, але різниця між ЦД1 і ЦД2 залишається суперечливою. Наші дані демонструють більш тяжкий перебіг у ЦД2, що узгоджується з результатами JCM 2021[9], де підкреслюється роль ожиріння та метаболічного синдрому. Було встановлено, що наявність ЦД, особливо 2 типу, є визначальним фактором тяжкості перебігу COVID-19 та інтенсивності коагулопатії.

Таблиця 2

## Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 залежно від наявності та типу цукрового діабету

Показники	Без ЦД (n=154)	ЦД 1 типу (n=42)	ЦД 2 типу (n=72)	p-value
Глюкоза, ммоль/л	8,2 ± 1,4	10,6 ± 2,1	12,3 ± 2,5	< 0,001
D-димер, мг/л	1,9 ± 0,2	2,4 ± 0,3	3,6 ± 0,5	< 0,001
Фібриноген, г/л	3,8 ± 0,4	4,2 ± 0,6	5,1 ± 0,7	0,002
Тромбоцити, x10 <sup>9</sup> /л	215 ± 45	198 ± 38	162 ± 32	0,012
IL-6, пг/мл	41,2 ± 5,4	58,6 ± 8,2	112,4 ± 14,5	< 0,001
СРБ, мг/л	64,5 ± 12,3	92,4 ± 15,6	138,2 ± 18,4	< 0,001
Феритин, нг/мл	412 ± 65	584 ± 82	890 ± 115	< 0,001
Летальність, %	18,8	21,4	34,7	0,004
Потреба у ШВЛ, %	22,1	28,6	41,7	0,002
Госпіталізація, діб	12,7 ± 3,1	14,2 ± 3,8	18,6 ± 4,5	0,008

Примітка: p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами (застосовано непараметричний критерій Крускала-Уолліса).

Найвищі рівні D-димеру (3,6 мг/л) та найвища летальність (50%) спостерігалися у групі ЦД 2 типу, що корелює з тривалістю стаціонарного лікування. Високий рівень D-димеру (3,6 мг/л) у пацієнтів із ЦД 2 типу свідчить про глибоку ендотеліальну дисфункцію. На відміну від ЦД 1 типу, де домінує дефіцит інсуліну, при ЦД 2 типу наявна інсулінорезистентність та системне хронічне запалення, що підсилюють «цитокіновий шторм» та протромботичний. Наші дані свідчать, що пацієнти з ЦД 2 типу потребували ескалації антикоагулянтної терапії (група 3с: поєднання НМГ та НФГ), оскільки стандартні дози часто не дозволяли досягти цільових показників гіпокоагуляції при такому високому рівні D-димеру. Це узгоджується з висновками досліджень HER-COVID та ACTION, які вказують на необхідність диференційованого підходу до інтенсивності антикоагуляції у пацієнтів із високим ризиком [13, 16].

Отримані результати підтверджують гіпотезу про те, що ЦД 2 типу створює більш агресивне патофізіологічне тло для розвитку COVID-19-асоційованої коагулопатії порівняно з ЦД 1 типу. [2, 8, 18] і узгоджуються з висновками Сюса F. et al., (2024) [5], проте висока летальність у групі ЦД 1 типу (33%) також підтверджує

дані Barron E. et al. (2020) [1] про вразливість цієї категорії пацієнтів. Ключовим маркером активації системи гемостазу у дослідженій вибірці став рівень D-димеру. Встановлено, що пацієнти з ЦД 2 типу (ЦД2) демонстрували найбільш агресивний фенотип гіперкоагуляції. Рівень D-димеру в цій групі сягав 3,6 ± 0,5 мг/л, що статистично значуще (p < 0,001) перевищувало показники як контрольної групи (1,9 ± 0,2 мг/л), так і групи пацієнтів із ЦД 1 типу (2,4 ± 0,3 мг/л).

Такі високі значення D-димеру при ЦД2 свідчать про глибоку ендотеліальну дисфункцію, підсилену хронічним метаболічним запаленням. Це стало патофізіологічним обґрунтуванням для застосування ескалаційних схем антикоагулянтної терапії (НМГ + НФГ), оскільки стандартна профілактика була недостатньою для корекції такого рівня гіперкоагуляції. Провідним маркером інтенсивності внутрішньо-судинного зсідання крові став рівень D-димеру, який у групі ЦД2 (3,6 мг/л) був майже вдвічі вищим за показники контрольної групи (p < 0,001). Висока концентрація фібриногену (5,1 г/л) у цій же когорті підтверджує наявність гострофазової відповіді та системного запалення, що є патогенетичним підґрунтям для формування мікро-

тромбозів у легеневій тканині [20, 21, 22]. Подовження протромбінового часу (16,2 сек.) та підвищення МНВ (1,5) у пацієнтів із ЦД 2 типу свідчить про споживання факторів зсідання на фоні масивної активації гемостазу (коагулопатія споживання). Водночас подовження АЧТЧ (42,7 сек.) у цієї категорії хворих відображає складний дисбаланс, зумовлений як тяжкістю ендотеліальної дисфункції, так і потребою у вищих дозах антикоагулянтів для стабілізації стану.

Коагуляційний профіль пацієнтів із ЦД 1 типу мав проміжний характер. Хоча рівень D-димеру (2,4 мг/л) та фібриногену (4,2 г/л) був вищим за контроль, він залишався суттєво нижчим, ніж при ЦД2. Це вказує на те, що інсулінорезистентність та метаболічний синдром, притаманні ЦД2, відіграють ключову роль у дестабілізації системи гемостазу, тоді як при ЦД1 основний ризик пов'язаний безпосередньо з вірусно-індукованим запаленням.

Рівень інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у групі ЦД2 (112 пг/мл) майже втричі перевищував показники контрольної групи та вдвічі – показники групи ЦД1 ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про те, що інсулінорезистентність та надлишкова жирова тканина при ЦД2 виступають потужним ад'ювантом вірусної інфекції, посилюючи продукцію прозапальних цитокінів [17,24]. Саме такий рівень ІЛ-6 асоціювався з найвищою летальністю (50%) та тривалістю перебування у ВАІТ (9,3 доби). [10, 15]

Критичне підвищення феритину до 890 нг/мл та СРБ до 138 мг/л у групі ЦД2 корелює з раніше отриманими даними про високий рівень D-димеру (3,6 мг/л). Феритин у даному контексті виступає не лише маркером гострої фази, а й медіатором протромботичних змін. Статистичний аналіз показав прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,64$ ) між рівнем СРБ та тривалістю кисневої підтримки (12,8 діб), що підтверджує роль системного запалення у пошкодженні альвеолярно-капілярної мембрани.

У пацієнтів із ЦД1 зафіксовано проміжні значення маркерів запалення. Хоча імунна відповідь була агресивнішою порівняно з особами без діабету, відсутність метаболічного синдрому, ймовірно, обмежує інтенсивність «цитокінового шторму», що відображається у коротшій тривалості лікування у ВАІТ (6,1 доби проти 9,3 при ЦД 2 типу).

Аналіз глікемічного профілю при госпіталізації виявив вірогідну різницю між усіма досліджуваними групами ( $p < 0,001$ ). Найвищі показники середньої глікемії зафіксовано у пацієнтів із ЦД 2 типу ( $12,3 \pm 2,5$  ммоль/л), що достовірно перевищувало показники групи ЦД 1 типу ( $10,6 \pm 2,1$  ммоль/л,  $p = 0,012$ ) та групи без порушень вуглеводного обміну ( $8,2 \pm 1,4$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ). Слід зазначити, що рівень глюкози у пацієнтів без діабету також перевищував референтні значення, що свідчить про наявність стресової гіперглікемії на фоні важкого перебігу COVID-19 [15, 17].

Наші результати демонструють, що рівень глікемії виступав незалежним фактором, який визначав інтенсивність антикоагулянтної підтримки. Пацієнти з критичною гіперглікемією ( $12,3 \pm 2,5$  ммоль/л) найчастіше

потребували ескалаційної терапії (Група 3), що зумовлено глибоким ендотеліальним пошкодженням. Висока летальність у цій групі (34,7%) та значний ризик геморагічних ускладнень (20%) відображають критичну тяжкість стану цих хворих та складність досягнення терапевтичного балансу гемостазу [4, 13, 16, 19].

Найбільш клінічно виправданою тактикою виявилося застосування лікувальних доз НМГ (Група 2). Незважаючи на супутню гіперглікемію ( $\sim 10,6$  ммоль/л), у цій групі зафіксовано найнижчий рівень летальності (18%,  $p < 0,05$ ), що статистично доводить перевагу лікувальних режимів над профілактичними при поєднанні COVID-19 та ЦД.

Висока летальність у групі профілактичних доз (33%) свідчить про те, що стандартна профілактика є недостатньою для пацієнтів із ЦД через агресивний характер діабет-асоційованої коагулопатії. На основі проведеного ретроспективного аналізу 268 клінічних випадків було встановлено багатофакторний зв'язок між метаболічним статусом пацієнта та перебігом COVID-19-асоційованої коагулопатії.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) визначено як найбільш вагомий незалежний предиктор несприятливого прогнозу. Поєднання інсулінорезистентності та системного запалення при ЦД 2 типу є причиною летальності до 40%, що у 2,3 рази вище, ніж у пацієнтів без діабету. Високу потребу в респіраторній підтримці (41,7%) та подовження термінів госпіталізації ( $18,6 \pm 4,5$  днів), що вказує на складність досягнення клінічної стабілізації. Результати нашого ретроспективного аналізу підтверджують загальносвітову тенденцію щодо обтяжувального впливу цукрового діабету (ЦД) на перебіг COVID-19, проте наше дослідження виявило специфічні особливості, які доповнюють існуючу наукову базу.

Міжнародні дані щодо порівняльної летальності при ЦД1 та ЦД2 залишаються суперечливими. Наприклад, британське дослідження Varoon E. та співавт. (2020) [1] вказувало на вищий відносний ризик смерті у пацієнтів із ЦД1. Натомість наші результати більше узгоджуються з даними румунських дослідників (Cioca F. et al., 2024), які зафіксували тяжчий перебіг саме при ЦД2 [1, 5, 12, 14].

У нашому дослідженні летальність при ЦД2 склала 34,7%, що достовірно вище порівняно з ЦД1 (21,4%,  $p < 0,05$ ). Ми пов'язуємо це з феноменом інсулінорезистентності та ожиріння (високий ІМТ у нашій вибірці), що створює більш агресивний патофізіологічний фон для «цитокінового шторму», ніж абсолютний дефіцит інсуліну при ЦД [6, 9].

Наші дані щодо рівня D-димеру ( $3,6 \pm 0,5$  мг/л у групі ЦД2) та ІЛ-6 ( $112,4 \pm 14,5$  пг/мл) корелюють із висновками систематичного огляду Zhang J. та співавт. (2025) [14]. Проте ми виявили чітку залежність між рівнем госпітальної глікемії та інтенсивністю коагулопатії.

Критична гіперглікемія ( $12,3 \pm 2,5$  ммоль/л) у наших пацієнтів із ЦД2 виступала потужнішим предиктором тромботичних ускладнень, що відрізнялося від показників при ЦД1. Це підтверджує теорію про

те, що гіперглікемія при ЦД2 безпосередньо посилює ендотеліальну дисфункцію через оксидативний стрес, що є ключовою ланкою патогенезу, описаною у роботі Valencia I. та співавт. (2024) [2] Ми припускаємо, що інсулінорезистентність при ЦД2 створює унікальний імунотромботичний фенотип, який потребує більш ескалаційної антикоагулянтної підтримки порівняно з ЦД1, що узгоджується з даними Gupta A та Magro зі співавт. (2020) [10, 20]

Питання дозування антикоагулянтів залишається найбільш дискусійним. Результати міжнародного дослідження RAPID trial (2021) [4] показали переваги лікувальних доз гепарину у зниженні ризику смерті. Наше дослідження повністю підтверджує ці висновки – група пацієнтів, що отримувала лікувальні дози НМГ (група 2), продемонструвала найнижчу летальність (18,0%), що також було відмічено у дослідженнях Sholzberg M, Spyropoulos AC, Lopes RD, REMAP-CAP та їх співавт. [4, 13, 16, 19].

На відміну від багатьох західних досліджень, ми окремо проаналізували ескалаційну терапію (НМГ+НФГ). Наші результати свідчать, що при критичних показниках (глюкоза > 12 ммоль/л, D-димер > 3,5 мг/л) стандартна монотерапія НМГ є недостатньою внаслідок гепаринорезистентності, що потребує переходу до комбінованих схем, попри підвищений ризик геморагічних ускладнень (20%).

### Висновки

1. Цукровий діабет 2 типу визначено як найбільш вагомий незалежний предиктор критичного перебігу COVID-19, що проявляється максимальною летальністю (до 34,7%), високою потребою у ШВЛ (41,7%) та тривалою госпіталізацією (18,6 ± 4,5 діб).

2. Гіперглікемія понад 12,0 ммоль/л виступає патогенетичним тригером, який через активацію прозапальних цитокінів (IL-6 > 110 пг/мл) обумовлює розвиток агресивної коагулопатії з рівнем D-димеру 3,6 ± 0,5 мг/л.

3. Оптимальною тактикою АКТ при супутньому ЦД є застосування лікувальних доз НМГ, що забезпе-

чує статистично значуще зниження летальності порівняно з профілактичними режимами.

4. Ескалаційна терапія (НМГ + НФГ) показана пацієнтам із ЦД2 при стійкому зростанні рівня D-димеру > 3,0 мг/л та глікемії > 12 ммоль/л, проте вимагає прецизійного контролю через високий ризик геморагічних ускладнень.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальших дослідженнях доцільно вивчити віддалені наслідки перенесеного COVID-19 та коагулопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу. Перспективним напрямком є проведення багатоцентрових рандомізованих досліджень на більших вибірках для оптимізації протоколів ескалаційної антикоагулянтної терапії (НМГ + НФГ) з метою визначення балансу між досягненням цільових показників гіпокоагуляції та мінімізацією ризиків геморагічних ускладнень.

**Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті.** Мазур О. М. – концептуалізація та дизайн дослідження, розробка методології, збір та первинна обробка клінічних даних, проведення статистичного аналізу, підготовка початкового проекту рукопису; Ткаченко Р. О. – інтерпретація результатів дослідження, критичний перегляд рукопису на підготовку важливого інтелектуального контенту, фінальна редакція та затвердження остаточної версії для публікації.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості під час підготовки даної статті.

**Використання штучного інтелекту.** При проведенні дослідження та підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

**Джерела фінансування.** Це дослідження не має фінансування та проводилося в рамках науково-дослідницької роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

### Література:

- Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813-22. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30272-2)
- Valencia I, Lumpuy-Castillo J, Magalhaes G, Sánchez-Ferrer CF, Lorenzo Ó, Peiró C. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: a link with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):75. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02097-8> PMID: 38378550; PMCID: PMC10880237.
- Chen H-B, Chen H, Xu J-Y, Yu R-X, Shi N, Chi Y, et al. Antithrombotic strategies in adult COVID-19 patients: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ Open.* 2025;15(9):e088917. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-088917>
- Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021;375:n2400. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2400>
- Cioaca F, Timar R, Ignuta F, Vlad A, Bratosin F, Rosca O, et al. Comparative Analysis of COVID-19 Outcomes in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Three-Year Retrospective Study. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(2):210. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60020210>
- Wondmkun YT. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3611-6. DOI: <https://doi.org/10.2147/dmsos.s275898>
- Fatoke B, Hui AL, Saqib M, Vashisth M, Aremu SO, Aremu DO, et al. Type 2 diabetes mellitus as a predictor of severe outcomes in COVID-19 - a systematic review and meta-analyses. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):719. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11089-w>
- Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal.* 2020;41(32):3038-44. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>

9. Denson JL, Gillet AS, Zu Y, Brown M, Pham T, Yoshida Y, et al. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2140568. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.40568>
10. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
11. Guan W-jie, Ni Z-yi, Hu Y, Liang W-hua, Ou C-quan, He J-xing, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020Apr.30;382(18):1708-20. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
12. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
13. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients with COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1612-20. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>
14. Zhang J, Ma Y, To WL, Chow S, To Tang H, Wong HK, et al. Impact of COVID-19 infection on mortality, diabetic complications and haematological parameters in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-Analysis. *BMJ Open*. 2025;15(3):e090986. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-090986>
15. 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 Metabolism*. 2020;31(6):1068-77.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
16. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10291):2253-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01203-4)
17. Reiterer M, Rajan M, Gomez-Banoy N, Lau JD, Gomez-Escobar LG, Ma L, et al. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metabolism*. 2021;33(11):2174-88.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.009>
18. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang C-H, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575-e582. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30216-7)
19. REMAP-CAP I, ACTIV-4a I, ATTACC I, Goligher E, Bradbury C, McVerry B, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-89. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2103417>
20. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Translational Research*. 2020;220:1-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
21. Eberhardt N, Noval MG, Kaur R, Amadori L, Gildea M, Sajja S, et al. SARS-CoV-2 infection triggers pro-atherogenic inflammatory responses in human coronary vessels. *Nat Cardiovasc Res*. 2023;2(10):899-916. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00336-5>
22. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
23. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2022;20(10):2214-25. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15808>
24. Shekhar S, Copacino CE, Barrera FJ, Hall JE, Hannah-Shmouni F. Insights into the Immunopathophysiology of Severe COVID-19 in Metabolic Disorders. *Ann Natl Acad Med Sci*. 2020;56(2):112-5. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713346>
25. Corral-Gudino L, Cusacovich I, Martín-González JI, Muela-Molinero A, Abadía-Otero J, González-Fuentes R, et al. Effect of intravenous pulses of methylprednisolone 250 mg versus dexamethasone 6 mg in hospitalised adults with severe COVID-19 pneumonia: An open-label randomised trial. *Eur J Clin Invest*. 2023;53(1):e13881. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13881>

**INTERRELATIONSHIP OF TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES WITH COAGULOPATHY DEVELOPMENT  
IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 AND EFFICACY OF ANTICOAGULANT THERAPY:  
A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CLINICAL OUTCOMES**

*O.Mazur<sup>1</sup>, R.Tkachenko<sup>2</sup>*

**Bila Tserkva City Hospital № 2<sup>1</sup>  
(Bila Tserkva, Ukraine),  
National Healthcare University of Ukraine<sup>2</sup>  
(Kyiv, Ukraine)**

**Abstract.**

Clinical data from patients with COVID-19 indicate that comorbidities substantially worsen prognosis. Diabetes mellitus (DM) represents a major factor associated with adverse outcomes, contributing to increased rates of hospitalization and mortality. No unified international protocol for anticoagulant therapy (ACT) in patients with COVID-19 currently accounts for both the type of diabetes and the severity of metabolic disturbances.

**Objective.** To assess the clinical course of COVID-19 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, with emphasis on coagulopathy development and the determination of optimal anticoagulant therapy regimens.

**Materials and Methods.** Data from 268 patients with severe COVID-19 were retrospectively analyzed. Patients were stratified by diabetes status (T1DM, T2DM, or non-diabetic) and ACT regimen (prophylactic, therapeutic doses of low-molecular-weight heparins [LMWH], or escalation therapy combining LMWH with unfractionated heparin [UFH]). Systemic inflammatory response markers (IL-6, CRP, ferritin) and hemostatic parameters (D-dimer, fibrinogen) were assessed. The study was conducted in

accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Bioethics Committee of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Protocol No. 8, dated November 7, 2022). Data analysis was performed using the SPSS software package (v. 26.0). Normality of distribution for quantitative variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. For normally distributed variables, parametric methods were employed, specifically one-way analysis of variance (ANOVA) for comparisons across the three groups. For non-normally distributed variables, notably D-dimer and IL-6, the nonparametric Kruskal-Wallis test was applied. Categorical variables (e.g., requirement for mechanical ventilation, mortality) were compared using Pearson's chi-square ( $\chi^2$ ) test. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . The study was conducted as part of the research project of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Pediatric Anesthesiology at the Shupyk National Healthcare University of Ukraine: «Development of innovative techniques in anesthesiology and intensive care» (State Registration No.: 0122U201473, duration: 2022-2026).

**Results.** Type 2 DM was identified as the most significant predictor of an adverse prognosis, with a mortality rate of 34.7% that significantly exceeded the 21.4% observed in the T1DM group ( $p < 0.05$ ). Severe hyperglycemia ( $12.3 \pm 2.5$  mmol/L) in the T2DM cohort correlated with peak concentrations of D-dimer ( $3.6 \pm 0.5$  mg/L) and IL-6 ( $112.4 \pm 14.5$  pg/mL). The lowest mortality rate (18.0%) was observed following administration of therapeutic-dose LMWH. Escalation therapy was required for persistent hypercoagulation but carried a 20% risk of bleeding.

**Conclusions.** Administration of therapeutic-dose LMWH constitutes the optimal ACT strategy for patients with concurrent COVID-19 and DM. Escalation to a combined LMWH–UFH regimen is indicated when D-dimer concentrations exceed 3.0 mg/L and blood glucose levels surpass 12 mmol/L.

**Keywords:** COVID-19; Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus; Coagulopathy; D-Dimer; Anticoagulant Strategy; Low-Molecular-Weight Heparins; Unfractionated Heparin.

**Контактна інформація:**

**Оксана Мазур** – аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

**e-mail:** dr.oksana.mazur@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0003-0763-3978>

**Web of Science ResearcherID:** QDL-6226-2026

**Руслан Ткаченко** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

**e-mail:** hexenal63@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-2714-8147>

**Scopus Author ID:** 6602554363

**Contact Information:**

**Oksana Mazur** – PhD student, Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course in Pediatric Anesthesiology of the National University of Healthcare of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

**e-mail:** dr.oksana.mazur@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0003-0763-3978>

**Web of Science ResearcherID:** QDL-6226-2026

**Ruslan Tkachenko** – Doctor of Medical Sciences, professor, Chief of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course in Pediatric Anesthesiology of the National University of Healthcare of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

**e-mail:** hexenal63@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-2714-8147>

**Scopus Author ID:** 6602554363

Отримано: 27 березня 2026 р.  
Прийнято до публікації: 28 травня 2026 р.  
Опубліковано: 29 червня 2026 р.

