

УДК 615.065:616.379-008.64:615.371:578.834.1  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-372>



Клинический случай | Case report

## Случай сахарного диабета после вакцинации против COVID-19 у пациента с нарушениями углеводного обмена

И.В. Майбородин<sup>✉</sup>, В.И. Майбородина, М.Г. Клиникова, Е.Л. Лушникова

Институт молекулярной патологии и патоморфологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, ул. Тимакова, д. 2, Новосибирск, 630117, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Майбородин Игорь Валентинович [imai@mail.ru](mailto:imai@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями, в том числе с сахарным диабетом (СД), уже описаны в медицинской литературе. В то же время данных о гликемическом статусе пациентов с СД после вакцинации против COVID-19 и при заражении SARS-CoV-2 недостаточно для оценки важности происходящих в организме изменений.

**ЦЕЛЬ.** На примере клинического случая показать необходимость контроля гликемии при заболевании COVID-19, а также после вакцинации против этой инфекции у пациентов с СД и нарушениями углеводного обмена.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ медицинской документации пациента 58 лет с впервые выявленным СД, находившегося на стационарном и амбулаторном лечении после вакцинации против COVID-19 и перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в период с февраля по ноябрь 2021 г. В 2014 г. у пациента были диагностированы нарушения углеводного обмена с гипергликемией натощак до 9 ммоль/л, которые были корректированы диетическими ограничениями.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** После вакцинации в феврале 2021 г. первым компонентом препарата Гам-КОВИД-Вак от инфекции, вызываемой COVID-19, у пациента появились сильная жажда с соответственной полиурией и артериальная гипертензия, концентрация глюкозы в крови составляла 25 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 10,7%. Содержание собственного инсулина в крови было 28,4 мкЕд/мл натощак, кальция – 2,45 ммоль/л, 25-гидроксивитамина D – 21 нг/мл. С диагнозом «Впервые выявленный СД 2 типа» пациент был госпитализирован в эндокринологическое отделение многофункционального госпиталя и выписан через 14 сут после проведенного лечения и стабилизации состояния. После вакцинации вторым компонентом вакцины уровень гликемии не изменился. В ноябре 2021 г. диагностировано заболевание, вызванное SARS-CoV-2. Несмотря на исчезновение всех симптомов в течение 3 сут, вирус персистировал в крови в течение 12 сут без клинических проявлений заболевания, что подтверждено неоднократным тестированием методом полимеразной цепной реакции. Зарегистрирована умеренная гипергликемия, несмотря на прием противодиабетических препаратов; повышение уровня глюкозы удалось нормализовать без госпитализации.

**ВЫВОДЫ.** Своевременная вакцинация против COVID-19 у лиц с СД, гипертонической болезнью и избыточным весом способствует легкому течению COVID-19 и позволяет избежать осложнений со стороны легких и других органов. После проведения вакцинации и/или после перенесенного COVID-19 у пациентов с СД или нарушениями углеводного обмена целесообразно в течение некоторого времени контролировать содержание глюкозы в крови для выявления и коррекции возможной гипергликемии.

**Ключевые слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; новая коронавирусная инфекция; вакцинация против COVID-19; сахарный диабет; гипергликемия; клинический случай

© И.В. Майбородин, В.И. Майбородина, М.Г. Клиникова, Е.Л. Лушникова, 2023

**Для цитирования:** Майбородин И.В., Майбородина В.И., Клиникова М.Г., Лушникова Е.Л. Случай сахарного диабета после вакцинации против COVID-19 у пациента с нарушениями углеводного обмена. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):58–67. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-372>

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН на 2022–2024 гг. «Изучение фундаментальных основ и молекулярно-клеточных механизмов формирования патологических процессов в органах и тканях при социально значимых инфекционно-вирусных и опухолевых заболеваниях» (код темы FG MU-2022-0008, № государственной регистрации 122032200246-0).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Diabetes Mellitus after COVID-19 Vaccination in a Patient with Impaired Glucose Metabolism: Case Report

Igor V. Maiborodin<sup>✉</sup>, Vitalina I. Maiborodina, Marina G. Klinnikova, Elena L. Lushnikova

Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine,  
2 Timakov St., Novosibirsk 630117, Russian Federation

✉ Corresponding author: Igor V. Maiborodin [imai@mail.ru](mailto:imai@mail.ru)

### ABSTRACT

**SCIENTIFIC RELEVANCE.** The clinical features of COVID-19 in patients with comorbidities, including diabetes mellitus (DM), have already been discussed in the medical literature. However, the available data on blood glucose levels in patients with DM during SARS-CoV-2 infection and after COVID-19 vaccination are clearly insufficient to estimate the importance of the changes taking place.

**AIM.** The study aimed to present a case report illustrating that patients with DM or impaired glucose metabolism need glycaemic monitoring during COVID-19 disease and after COVID-19 vaccination.

**MATERIALS AND METHODS.** The study analysed the medical records of a 58-year-old male patient newly diagnosed with DM. He received inpatient and outpatient treatment after COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection in February–November 2021. In 2014, the patient was diagnosed with impaired glucose metabolism, including fasting hyperglycaemia ( $\leq 9$  mmol/L), which was corrected by diet.

**RESULTS.** After vaccination with Gam-COVID-Vac component 1 in February 2021, the patient developed polydipsia, polyuria, and arterial hypertension. His laboratory findings were as follows: blood glucose, 25 mmol/L; glycosylated haemoglobin, 10.7%; fasting insulin, 28.4  $\mu$ U/mL; calcium, 2.45 mmol/L; and 25-hydroxyvitamin D, 21 ng/mL. The patient was diagnosed with new-onset type 2 DM, admitted to the endocrinology department of a multidisciplinary hospital, and discharged when his condition stabilised after 14 days of treatment. After vaccination with Gam-COVID-Vac component 2, the patient's glucose levels did not change. In November 2021, the patient was diagnosed with SARS-CoV-2 infection. Even though all symptoms had resolved within 3 days, the virus persisted in the blood for 12 days without clinical manifestations of the disease. This was confirmed by repeated polymerase chain reaction testing. The patient had moderate hyperglycaemia despite antidiabetic treatment; his glucose levels were restored to normal without hospitalisation.

**CONCLUSIONS.** Timely vaccination against COVID-19 in patients with DM, hypertension, and obesity contributes to a mild course of COVID-19 and helps avoid complications in the lungs and other organs. For patients with DM or glucose metabolism disorders, blood glucose monitoring is advisable for detecting and correcting possible hyperglycaemia after vaccination and/or recovery from COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; new coronavirus infection; vaccination against COVID-19; diabetes mellitus; hyperglycaemia; case report

**For citation:** Maiborodin I.V., Maiborodina V.I., Klinnikova M.G., Lushnikova E.L. Diabetes mellitus after COVID-19 vaccination in a patient with impaired glucose metabolism: case report. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):58–67. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-372>

**Funding.** The study reported in this publication was funded as part of the Programme for Fundamental Research of National Academies of Sciences for 2022–2024 on topic No. FGMU-2022-0008 “Research on fundamental principles and molecular and cellular mechanisms for the development of pathological processes in organs and tissues in socially significant and neoplastic diseases” (R&D reporting No. 122032200246-0).

**Disclosure.** The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Введение

COVID-19 — инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. При этом заболевании нарушается функционирование не только органов дыхания, но и других органов и систем, в том числе меняется углеводный обмен. Это может быть связано как с цитокиновым штормом с массивным и длительным выбросом глюкокортикоидов и адреналина [1], так и с поражением надпочечников при коронавирусной инфекции [2, 3].

Многие исследователи сообщают об особенностях течения коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом (СД) обоих типов [4]. Имеются данные, что такие пациенты переносят COVID-19 значительно тяжелее, у них выше летальность, связанная с поражением легких и сопутствующей патологией, вызванной основным заболеванием и действием SARS-CoV-2 [5–7]. Тем не менее высокий уровень глюкозы натощак в плазме крови и наличие СД являются независимыми предикторами смертности и заболеваемости у пациентов с COVID-19 [8]. Кроме того, при СД задерживается элиминация SARS-CoV-2 [9].

Механизмы, которые, вероятно, увеличивают уязвимость к COVID-19 у пациентов с СД, включают повышенную аффинность связывания и эффективное проникновение вируса, снижение вирусного клиренса, ослабление роли Т-клеток, повышенную восприимчивость к цитокиновому шторму и наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Клетки легких, включая пневмоциты, являющиеся основными воротами для проникновения коронавируса в организм, экспрессируют ключевые белки, которые обеспечивают внедрение коронавируса [10–12]:

- ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE-2);
- мембрано-связанная сериновая протеаза 2 (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2; служит для прайминга белка-шипа; уровни циркулирующих сериновых протеаз, подобных TMPRSS2, повышены у пациентов с СД);
- фурин (протеаза, которая атакует белки клеточной поверхности). В случае COVID-19 фурин расщепляет белок-шип на участке S1/S2, что приводит к слиянию вируса с мембранами клетки-хозяина и таким образом увеличивает способность вируса проникать в нее

[10–12]. Кроме того, фурин контролирует рост  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [13];

- дипептидилпептидаза-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4).

ACE-2 и DPP-4 также обладают множественной метаболической активностью, связанной с фармакологическим и физиологическим контролем сердечно-сосудистой системы и содержания глюкозы, а ингибиторы DPP-4 широко используются в терапии СД [5].

Повышенная экспрессия ACE-2 в клетках легких, почек, миокарда и поджелудочной железы при СД (что подтверждено в экспериментах на животных с моделированием СД [14]) может опосредовать увеличенное связывание SARS-CoV-2 с клетками этих органов [11]. Хотя введение инсулина подавляет экспрессию ACE-2 [15], другие гипогликемические средства (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, тиазолидиндионовые препараты (пиоглитазон)), антигипертензивные препараты (такие как статины и ингибиторы ACE) усиливают экспрессию ACE-2 [16, 17]. S. Rao и соавт. [18] исследовали заболевания или признаки, которые могут быть связаны с повышенной экспрессией ACE-2 в легких. Используя менделевскую рандомизацию по всему феномену, они выявили связь между СД и более высокой экспрессией ACE-2 в легких. Более того, было обнаружено, что уровни циркулирующего фурина выше у пациентов с СД 2 типа [19].

Интерферон-индуцированные трансмембранные протеины (interferon-induced transmembrane protein, IFITM), одним из которых является IFITM3, защищают хозяина от вирусной инфекции, в том числе частично ограничивают инфицирование клеток SARS-CoV-2, подвергая вирусные частицы воздействию лизосом [20]. Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) подавляют эндогенные IFITM3 через лизосомальную деградацию в гемопоэтических и негемопоэтических клетках [21]. При СД у пациента присутствует комплекс метаболических и иммунных нарушений. Компонент пути PI3K/Akt и других клеточных сигналов mTOR является ключевым регулятором метаболизма и функции как  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы, так и иммунных клеток. Не исключено, что mTOR обладает как анти-, так

и продиабетическим действием. С одной стороны, активация mTOR в  $\beta$ -клетках может усиливать их рост и пролиферацию, противодействуя нарушению секреции инсулина при СД. С другой стороны, активация передачи сигналов mTOR в специфических иммунных клетках может усиливать их вклад в дисфункцию  $\beta$ -клеток, способствуя развитию СД [22]. Мутация гена *IFITM3* может даже усиливать инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Возможно, что короткий С-концевой хвост трансформированного мембранного белка IFITM3, который экспрессируется на поверхности клетки, напрямую взаимодействует со специфическими поверхностными гликопротеинами коронавируса или с факторами их проникновения. Также интересно отметить, что IFITM3 мыши имеет удлиненное С-окончание по сравнению с IFITM3 человека, что проявляется отсутствием усиления инфекции таким IFITM3 [20].

Следует отметить, что некоторые ученые высказывают обоснованные сомнения о влиянии СД на смертность при COVID-19, аргументируя это отсутствием исследований, демонстрирующих независимое прогностическое значение СД в отношении летальности среди этих пациентов [23]. Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных особенностям течения COVID-19 у пациентов с СД, явно недостаточно исследований об изменениях течения самого СД при заражении SARS-CoV-2. Однако еще в 2010 г. Y.K. Yang и соавт. [24] обнаружили связывание коронавируса с соответствующими рецепторами в поджелудочной железе, что повреждает клетки островков Лангерганса и приводит к острому СД. Клинические данные, полученные при обследовании пациентов с COVID-19

легкой и тяжелой степени, подтвердили наличие легкого панкреатита [25]. Необходимо особо отметить появление сообщений о возможности развития аутоиммунных процессов, вызванных COVID-19, в том числе и клинического аутоиммунного СД [26, 27].

**Цель работы** – на примере клинического случая показать необходимость контроля гликемии при заболевании COVID-19, а также после вакцинации против этой инфекции у пациентов с СД и нарушениями углеводного обмена.

## Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации пациента с впервые выявленным СД, находившегося на стационарном и амбулаторном медицинском лечении после вакцинации против COVID-19 и перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в период с февраля по ноябрь 2021 г.

## Клинический случай

Пациент М., мужского пола, возраст 58 лет на момент вакцинации от SARS-CoV-2, масса тела 109 кг, рост 190 см, артериальное давление 140/90 мм рт. ст., антигипертензивной терапии не получал.

В 2014 г. диагностированы нарушения углеводного обмена с гипергликемией натощак до 9 ммоль/л. Вследствие строгой диеты уровень глюкозы в крови нормализовался, лекарственная коррекция не проводилась. Пациент придерживался диетических ограничений, и периодические измерения глюкозы крови не выявили значительных отклонений от возрастной нормы (табл. 1).

08.02.2021 пациент вакцинирован 1-м компонентом препарата от инфекции, вызываемой

**Таблица 1.** Концентрация глюкозы в крови пациента М. через 3 недели и 2,5 месяца после выявления нарушений углеводного обмена при соблюдении диеты без медикаментозной коррекции

**Table 1.** Blood glucose levels of patient M. 3 weeks and 2.5 months after diagnosis of carbohydrate metabolism disorder managed by dieting without medication

Время исследования	Концентрация глюкозы (ммоль/л)	
	05.12.2014	23.03.2014
6.00 натощак	4,6	5,3
9.00 через 1 час после завтрака	7,1	4,4
13.00 до еды	4,0	4,3
14.00 через 1 час после обеда	5,3	5,4
19.00 до еды	4,2	4,2
20.00 через 1 час после ужина	6,1	4,8

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики корона-вирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 («Спутник V»). Серия: ZA00121. Изготовитель: ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России).

В связи с появлением сильной жажды (выпил более 5 л жидкости в сутки) и соответственной полиурии, а также артериальной гипертензией 220/140 мм рт. ст. был проведен анализ уровня глюкозы крови: концентрация глюкозы в крови 25 ммоль/л, гликированный гемоглобин составлял 10,7%. Содержание собственного инсулина в крови было 28,4 мкЕд/мл (норма 2,7–10,4 мкЕд/мл) натощак; кальция – 2,45 ммоль/л (норма 2,10–2,55 ммоль/л); 25-гидроксивитамина Д (25(OH)D) – 21 нг/мл (норма 30–60 нг/мл).

Пациент был госпитализирован в эндокринологическое отделение многофункционального госпиталя 16.02.2021 с диагнозом: впервые выявленный СД 2 типа. Сопутствующие диагнозы:

метаболическая подагра 2 степени, болезнь Жильбера (генетически подтвержденная), гипертоническая болезнь 2А стадии, избыточный вес (индекс массы тела 30,2 кг/м<sup>2</sup>). Проведено лечение: инсулин гларгин 20 ед. с постепенным снижением и отменой; инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] 6 ед. с последующей отменой; вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут; метформин XR 2000 мг на ночь, глимепирид 6 мг утром с постепенным снижением дозы до 4 мг. Состояние пациента стабилизировалось (табл. 2), 02.03.2021 выписан из госпиталя.

Вне госпиталя в связи с постепенным снижением уровня глюкозы крови были отменены вилдаглиптин, метформин XR, глимепирид и назначен метформин лонг 1500 мг на ночь.

22.03.2021 проведена вакцинация 2-м компонентом Гам-КОВИД-Вак (серия: II-030121). Уровень гликемии после вакцинации не изменился. В таблице 3 показаны результаты измерения гликемии у пациента через 6 мес. после выписки из госпиталя.

**Таблица 2.** Концентрация глюкозы в крови пациента М. при выписке из госпиталя

**Table 2.** Blood glucose levels of patient M. at discharge from the hospital

Время исследования	Концентрация глюкозы (ммоль/л)
<b>01.03.2021</b>	
15.00	8,2
21.00	5,2
23.00	7,0
7.00	7,1

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

**Таблица 3.** Концентрация глюкозы в крови пациента М. через 6 мес. после диагностирования впервые выявленного сахарного диабета и выписки из госпиталя

**Table 3.** Blood glucose levels of patient M. 6 months after diagnosis with new-onset diabetes mellitus and discharge from the hospital

Время исследования	Концентрация глюкозы (ммоль/л)	
	06.10.2021	26.10.2021
6.00 натощак	6,7	7,6
8.00 до еды	7,9	7,2
10.00 через 2 часа после завтрака	8,6	5,9
13.00 до еды	5,6	6,2
15.00 через 2 часа после обеда	5,3	5,8
19.00 до еды	5,1	4,9
21.00 через 2 часа после ужина	6,3	6,2

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

13.11.2021 у пациента появились сильный насморк, сухой кашель и многократное чихание. 14.11.2021 зарегистрирована гипертермия до 38,9 °С (температура нормализована 2 приемами по 1,0 г метамизола натрия). К вечеру 15.11.2021 все указанные симптомы исчезли.

Несмотря на выздоровление, 18.11.2021 пациент сдал материал из зева и носа для тестирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие SARS-CoV-2, результат исследования показал положительную реакцию на COVID-19 инфекцию. В связи с отсутствием симптоматики и легким течением болезни пациенту проведено лечение только апиксабаном 2,5 мг 2 раза/сут и колекальциферолом 500 ед./сут, от других лекарственных препаратов пациент отказался. 24.11.2021 результат тестирования методом ПЦР

оставался положительным, отрицательный результат был получен только 30.11.2021.

В связи с перенесенным заболеванием COVID-19 проведены контрольные измерения уровня глюкозы в крови. Зарегистрирована умеренная гипергликемия (табл. 4), несмотря на продолжающееся применение метформина лонг в дозе 1500 мг однократно на ночь. Активность трансаминаз крови находилась в пределах нормальных значений. Повышение уровня глюкозы удалось нормализовать ужесточением диеты и дополнительным назначением вилдаглиптина 50 мг 2 раза/сут начиная с 27.11.2021 (табл. 5).

### Обсуждение

Значительный подъем концентрации глюкозы в крови (до 25 ммоль/л) у пациента после

**Таблица 4.** Концентрация глюкозы в крови пациента М. сразу после выздоровления от COVID-19

**Table 4.** Blood glucose levels of patient M. immediately after recovery from COVID-19

Время исследования	Концентрация глюкозы (ммоль/л)					
	24.11.2021	25.11.2021	26.11.2021	27.11.2021	28.11.2021	06.11.2021
6.00 натощак	7,1	7,4	8,1	6,8	6,7	6,4
8.00 до еды	–	6,8	8,4	–	–	–
10.00 через 2 часа после завтрака	–	–	7,4	–	–	–
13.00 до еды	–	–	5,5	–	–	–
15.00 через 2 часа после обеда	–	–	5,3	–	–	–
19.00 до еды	–	–	6,1	–	–	–
21.00 через 2 часа после ужина	–	–	7,7	–	–	–

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. «–» – нет данных.

Note. –, no data.

**Таблица 5.** Концентрация глюкозы в крови пациента М. через 1 неделю после получения отрицательного теста на наличие SARS-CoV-2

**Table 5.** Blood glucose levels of patient M. 1 week after testing negative for SARS-CoV-2

Время исследования	Концентрация глюкозы (ммоль/л)	
	08.12.2021	09.12.2021
6.00 натощак	6,2	6,8
8.00 до еды	6,4	7,1
10.00 через 2 часа после завтрака	6,4	7,4
13.00 до еды	5,9	5,6
15.00 через 2 часа после обеда	5,6	6,3
19.00 до еды	5,2	5,0
21.00 через 2 часа после ужина	7,9	6,2

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

введения 1-го компонента вакцины против COVID-19 и диагностирование впервые выявленного СД могло быть простым совпадением. В пользу такого совпадения свидетельствует отсутствие заметных колебаний содержания глюкозы после применения 2-го компонента вакцины.

Многочисленные данные свидетельствуют о роли СД в неблагоприятных исходах инфекции, вызванной SARS-Cov-2, но доступны только ограниченные исследования результатов вакцинации против COVID-19 у лиц с СД. Остаются нерешенными вопросы относительно молекулярных механизмов, лежащих в основе неблагоприятных исходов у пациентов при СД, о функциональном влиянии вакцинации на лиц с постковидными симптомами при СД и стойкость этой симптоматики, а также о том, как СД влияет на долгосрочную эффективность вакцины и на уровни антител, обеспечивающих защиту от неблагоприятных исходов при COVID-19 [28]. Отметим, что доля охвата вакцинацией против новой коронавирусной инфекции в Китайской Народной Республике выше среди пациентов с СД относительно остального населения. Вакцина против COVID-19 была относительно безопасной для данной категории больных, поскольку все побочные проявления после иммунизации проходили самостоятельно [29]. В связи с теоретической возможностью развития СД 1 типа, особенно фульминантного СД в результате вакцинации против COVID-19, была изучена заболеваемость СД среди населения Китая [30], где >90% жителей в 2021 г. получили трехкратную иммунизацию против SARS-Cov-2 инактивированной вакциной. В исследование было включено 14,14 млн зарегистрированных жителей. Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцинация против COVID-19 не увеличивала частоту возникновения СД 1 типа и не оказала существенного влияния на патогенез СД [30].

Вместе с этим в литературе есть сообщения о развитии СД после вакцинации против коронавирусной инфекции у лиц, ранее не отмечавших нарушения углеводного обмена [31, 32].

С учетом того, что депонирование глюкозы в виде гликогена происходит в печени, которая, кроме всего прочего, является органом иммунной системы, можно предположить изменение гликогенобразующей функции печени в результате иммунизации против SARS-CoV-2, особенно на фоне генетически подтвержденной болезни Жильбера у пациента М. Это подтверждается почти 3-кратным превышением уровня

собственного инсулина в крови (28,4 мкЕд/мл при норме 2,7–10,4 мкЕд/мл).

СД 2 типа в своей патогенетической основе имеет относительную инсулиновую недостаточность. Для преодоления инсулинорезистентности пациенту необходим уровень инсулина, который значительно выше нормального. Поэтому высокая гликемия в сочетании с высоким уровнем инсулина вполне могла быть у данного пациента и до вакцинации (глюкоза крови натощак до 9 ммоль/л еще в 2014 г. указывают на то, что СД 2 типа у этого пациента, скорее всего, имеет длительный анамнез). По видимому, ранее СД протекал бессимптомно, а введение первого компонента вакцины вызвало его декомпенсацию с манифестацией всех характерных клинических и лабораторных нарушений.

Снижение функции печени на фоне вакцинации возможно является дополнительным фактором, ухудшившим и без того нарушенный углеводный обмен. То есть поджелудочная железа реагирует на гипергликемию секрецией инсулина, но, вследствие изменений печеночных функций, даже при таком высоком уровне инсулина не происходит поступления глюкозы в печень и/или накопления гликогена в гепатоцитах. Это не является кратковременным изменением состояния печени, высокая концентрация гликированного гемоглобина (10,7%) свидетельствует о продолжительности выявленной гипергликемии, а недостаточный уровень витамина 25(OH)D (21 нг/мл при норме 30–60 нг/мл) указывает на возможное поражение печени. Такая вероятность подтверждается данными литературы [33–35]. Не исключено, что измененное состояние печени при болезни Жильбера послужило основной причиной такой выраженной реакции на 1-й компонент вакцины.

Так как пациент М. был полностью вакцинирован, инфицирование SARS-CoV-2, произошедшее через 6 мес. после иммунизации, привело к легкому, abortивному течению болезни, в то время как по данным литературы у пациентов с СД, лишним весом и артериальной гипертензией COVID-19 может иметь тяжелое течение [5–9, 15, 23]. То есть вакцинация у данного больного была оправданной, вакцинопрофилактика против COVID-19 должна быть приоритетной для лиц с СД [7].

Но, несмотря на быстрый регресс симптомов заболевания и легкое течение, результаты тестирования методом ПЦР на наличие SARS-CoV-2 оставались положительными достаточно

долго — не менее 2 недель. Возможно, что изменения системы иммунитета при СД и сопутствующих заболеваниях оказались причиной замедленной элиминации SARS-CoV-2 из организма пациента. Это совпадает с данными X. Chen и соавт. [9], которые отметили задержку клиренса SARS-CoV-2 при СД.

Обнаруженная после COVID-19 умеренная гипергликемия могла быть обусловлена как иммунными реакциями печени (а не повреждением гепатоцитов, так как уровень трансаминаз крови не был повышен) на агрессивный инфекционный агент, так и первичным поражением поджелудочной железы. Следует учитывать данные о возможности развития панкреатита при инфекции, вызванной COVID-19 [25], и результаты исследований, демонстрирующие связывание коронавируса с соответствующими рецепторами в поджелудочной железе, что повреждает островки и даже может явиться причиной острого СД [24]. Вероятнее всего, в описываемом случае у пациента М. имело место сочетание обеих указанных причин: изменений функций печени с поражением панкреатического островкового аппарата.

Кроме всего прочего, у пациента М. также нельзя исключить аутоиммунное поражение

поджелудочной железы [26, 27], провоцирующим или триггерным фактором которого явилась вакцинация против COVID-19, но это предположение маловероятно, так как аутоиммунный панкреатит характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина и развитием СД 1 типа.

## Заключение

Вакцинация против COVID-19, безусловно, необходима, особенно у лиц с СД, гипертонической болезнью и избыточным весом. Своевременная вакцинация у пациента М. способствовала легкому течению COVID-19 и позволила избежать осложнений со стороны легких и других органов. При проведении вакцинации у пациентов с СД или нарушениями углеводного обмена целесообразно некоторое время контролировать гликемию, такой же контроль должен осуществляться даже при легком течении COVID-19. Длительность периода контроля целесообразно уточнить при дальнейшем изучении сходных случаев. Пациенты с COVID-19, протекающей на фоне СД, могут длительное время являться бессимптомными носителями SARS-CoV-2, несмотря на клиническое выздоровление.

## Литература / References

- Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, Souquette A, Reynolds D, Bender D, et al. Targeted immunosuppression distinguishes COVID-19 from influenza in moderate and severe disease. *medRxiv* [Preprint]. 2020;2020.05.28.20115667. <https://doi.org/10.1101/2020.05.28.20115667>
- Mao Y, Xu B, Guan W, Xu D, Li F, Ren R, et al. The adrenal cortex, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:593179. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.593179>
- Hashim M, Athar S, Gaba WH. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e237690. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237690>
- Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: a systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108347. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>
- Abu-Farha M, Al-Mulla F, Thanaraj TA, Kavalakatt S, Ali H, Abdul Ghani M, Abubaker J. Impact of diabetes in patients diagnosed with COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:576818. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.576818>
- Maddaloni E, D'Onofrio L, Alessandri F, Mignogna C, Leto G, Coraggio L, et al. Clinical features of patients with type 2 diabetes with and without Covid-19: a case control study (CoViDiab I). *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;169:108454. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108454>
- Pal R, Bhadada SK, Misra A. COVID-19 vaccination in patients with diabetes mellitus: current concepts, uncertainties and challenges. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15:505–8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.026>
- Alahmad B, Al-Shammari A.A, Bennakhi A, Al-Mulla F, Ali H. Fasting blood glucose and COVID-19 severity: nonlinearity matters. *Diabetes Care*. 2020;43:3113–6. <https://doi.org/10.2337/dc20-1941>
- Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.03.22.20040774 <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774>
- Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunology*. 2019;8:e1073. <https://doi.org/10.1002/cti2.1073>
- Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020;39:e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181:281–92.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

13. Kayo T, Sawada Y, Suda M, Konda Y, Izumi T, Tanaka S, et al. Proprotein-processing endoprotease furin controls growth of pancreatic beta-cells. *Diabetes*. 1997;46:1296–304. <https://doi.org/10.2337/diab.46.8.1296>
14. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression with in different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18:563. <https://doi.org/10.3390/ijms18030563>
15. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
16. Zhang W, Xu Y.Z, Liu B, Wu R, Yang YY, Xiao XQ, Zhang X. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:603409. <https://doi.org/10.1155/2014/603409>
17. Romani-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, González-Matías LC, Vigo E, Mallo F. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology*. 2015;156:3559–69. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1685>
18. Rao S, Lau A, So HC. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a Mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care*. 2020;43:1416–26. <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>
19. Fernandez C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med*. 2018;284:377–87. <https://doi.org/10.1111/joim.12783>
20. Shi G, Kenney A.D, Kudryashova E, Zani A, Zhang L, Lai KK, et al. Opposing activities of IFITM proteins in SARS-CoV-2 infection. *EMBO J*. 2021;40:e106501. <https://doi.org/10.15252/embj.2020106501>
21. Shi G, Ozog S, Torbett BE, Compton AA. mTOR inhibitors lower an intrinsic barrier to virus infection mediated by IFITM3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E10069–E10078. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811892115>
22. Tuo Y, Xiang M. mTOR: A double-edged sword for diabetes. *J Leukoc Biol*. 2019;106:385–95. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0317-095RR>
23. Tadic M, Cuspidi C, Sala C. COVID-19 and diabetes: is there enough evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22:943–48. <https://doi.org/10.1111/jch.13912>
24. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47, 193–9. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
25. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, et al. Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2020.02.28.20029181. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029181>
26. Blevé E, Venditti V, Lenzi A, Morano S, Filardi T. COVID-19 vaccine and autoimmune diabetes in adults: report of two cases. *J Endocrinol Invest*. 2022;45:1269-70. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01796-5>
27. Yano M, Morioka T, Natsuki Y, Sasaki K, Kakutani Y, Ochi A, et al. New-onset type 1 diabetes after COVID-19 mRNA vaccination. *Intern Med*. 2022;61:1197–200. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9004-21>
28. D'Souza F, Buzzetti R, Pozzilli P. Diabetes, COVID-19, and questions unsolved. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39:e3666. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3666>
29. Li H, Ping F, Li X, Wang Z, Xiao J, Jiang H, et al. COVID-19 vaccine coverage, safety, and perceptions among patients with diabetes mellitus in China: a cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1172089. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1172089>
30. Liu C, Guo MN, Chai Z, Xin Z, Chen G, Zimmet PZ, Yang JK. Association between Covid-19 vaccination and incidence of type 1 diabetes in China: evidence from 14.14 million registered residents between 2007 and 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;201:110723. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110723>
31. Sakurai K, Narita D, Saito N, Ueno T, Sato R, Niitsuma S, Takahashi K, Arihara Z. Type 1 diabetes mellitus following COVID-19 RNA-based vaccine. *J Diabetes Investig*. 2022;13:1290–2. <https://doi.org/10.1111/jdi.13781>
32. Huang L, Liang M, He Y. New-onset fulminant type 1 diabetes following SARS-CoV-2 protein subunit vaccine: a case report and literature review. *J Korean Med Sci*. 2023;38:e209. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e209>
33. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2624–8. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1069-9>
34. Finkelmeier F, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with infections and mortality in patients with cirrhosis. *PLoS One*. 2015;10:e0132119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132119>
35. Narayanasamy K, Karthick R, Raj AK. High prevalent hypovitaminosis d is associated with dysregulation of calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis in patients with chronic liver diseases. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7:15–20. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00018>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *И.В. Майбородин* – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание и редактирование текста рукописи; *В.И. Майбородина* – сбор и анализ данных, редактирование текста рукописи; *М.Г. Клиникова* – написание и редактирование текста рукописи; *Е.Л. Лушникова* – участие в разработке концепции и дизайна исследования, редактирование текста рукописи.

**Согласие пациентов.** Получено информированное добровольное согласие пациента на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

**Благодарности.** Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей оборудования, реактивов и лекарственных препаратов авторы не получали.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Igor V. Maiborodin* conceptualised and designed the study, collected and analysed data, drafted and edited the manuscript. *Vitalina I. Maiborodina* collected and analysed data and edited the manuscript. *Marina G. Klinnikova* drafted and edited the manuscript. *Elena L. Lushnikova* contributed to the study concept and design and edited the manuscript.

**Informed consent.** The patient gave informed consent for the processing of his protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

**Acknowledgements.** The study involved using the Proteomic Analysis Research Equipment Sharing Centre funded by the Ministry of Science and Higher Education of Russia (Agreement No. 075-15-2021-691). The study received no funding from manufacturers of medical equipment, reagents, or medicinal products.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Майбородин Игорь Валентинович**, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>  
[imai@mail.ru](mailto:imai@mail.ru)

**Майбородина Виталина Игоревна**, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-6373>  
[mai\\_@mail.ru](mailto:mai_@mail.ru)

**Клиникова Марина Геннадьевна**, д-р биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9909-5027>  
[margen@ngs.ru](mailto:margen@ngs.ru)

**Лушникова Елена Леонидовна**, д-р биол. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3269-2465>  
[pathol@inbox.ru](mailto:pathol@inbox.ru)

*Поступила 31.05.2023*

*После доработки 03.08.2023*

*Принята к публикации 30.08.2023*

*Online first 08.09.2023*

**Igor V. Maiborodin**, Dr. Sci. (Med.),

Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>  
[imai@mail.ru](mailto:imai@mail.ru)

**Vitalina I. Maiborodina**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-6373>  
[mai\\_@mail.ru](mailto:mai_@mail.ru)

**Marina G. Klinnikova**, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9909-5027>  
[margen@ngs.ru](mailto:margen@ngs.ru)

**Elena L. Lushnikova**, Dr. Sci. (Biol.),

Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3269-2465>  
[pathol@inbox.ru](mailto:pathol@inbox.ru)

*Received 31 May 2023*

*Revised 3 August 2023*

*Accepted 30 August 2023*

*Online first 8 September 2023*