

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269

Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду

В.В. Попова,
Н.В. Гетьман,
Я.І. Лабанець,
Г.В. Куліковська,
О.В. Фурманова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Пандемія коронавірусної хвороби глобально вплинула на здоров'я людей в усьому світі, зокрема й на ендокринну систему. Серед ендокринних захворювань одним із найпоширеніших є цукровий діабет (ЦД). Глобальне драматичне збільшення захворюваності на ЦД у світі на сьогоднішній день набуло характеру неінфекційної пандемії. Отримані наразі дані підтверджують, що при дебюті ЦД 2-го типу (ЦД2) в постковіді мають місце значні порушення вродженого та адаптивного імунітету, що диктує необхідність невідкладного вивчення і глибинного фундаментального розуміння загальної патофізіології та клініко-імунологічних закономірностей постковідного патогенезу у хворих із дебютами ЦД2 з різним індексом маси тіла (ІМТ), що потенційно визначає вибір терапевтичної стратегії в цієї категорії хворих. Незважаючи на великий обсяг публікацій, присвячених поєднанню COVID-19 і ЦД2, ці дослідження переважно були виконані у хворих на ЦД2 з різними термінами захворювання. Водночас дані публікацій, щодо лейкоцитарного складу, індексу запалення ВНЛ (відношення абсолютної кількості нейтрофілів до абсолютної кількості лімфоцитів) у периферичній крові (ПК) у хворих із дебютом ЦД2 в постковідному періоді вкрай обмежені та суперечливі. Майже відсутня інформація про взаємозв'язок між системними маркерами запалення та показниками ІМТ у хворих із вперше виявленим ЦД2 в постковідному періоді. Таким чином, **основною метою** роботи стало дослідження загальної кількості лейкоцитів, лейкоцитарного складу ПК та індексу запалення ВНЛ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ на тлі перенесеного ковіду. **Результати.** До дослідження були залучені 98 хворих із дебютом ЦД2, що від-

Огляди

бувся протягом 3 місяців після перенесеного ковіду з різним ІМТ та 94 хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ із маніфестацією захворювання в допандемічний період. Групи порівняння становили 93 нормоглікемічних осіб після перенесеного коронавірусного захворювання з різним ІМТ та 88 нормоглікемічних із різним ІМТ без ковіду в анамнезі. Встановлено, що для хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ в доковіді характерні вірогідні значний лейкоцитоз (підвищення загальної кількості лейкоцитів майже у 1,5 раза, $p < 0,001$), нейтрофілоз (підвищення абсолютної кількості нейтрофілів майже у 2 рази, $p < 0,001$), моноцитоз (підвищення абсолютної кількості моноцитів майже у 2 рази, $p < 0,001$), лімфоцитопенія (зменшення відносної кількості лімфоцитів майже у 2 рази, $p < 0,001$) та підвищення індексу запалення ВНЛ більше ніж у 2 рази ($p < 0,001$), що свідчить про сумарне підвищення рівня системного запалення у хворих із дебютами ЦД2 після перенесеного коронавірусного захворювання. З метою точнішого з'ясування впливу значень показників ІМТ у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді на ступені змін у лейкоцитарному складі крові, групи хворих із дебютом ЦД2 в до- та постковіді були поділені залежно від значень ІМТ на чотири підгрупи: 1) із нормальним ІМТ ($< 25,5$ кг/м²); 2) ІМТ від 25,5 до 29,9 кг/м²; 3) ІМТ від 30 до 34,5 кг/м²; 4) ІМТ $> 35,0$ кг/м². Встановлено, що прогресуючі, залежно від значень ІМТ, лейкоцитоз, нейтрофілоз, моноцитоз, лімфоцитопенія та підвищення індексу ВНЛ були характерні для всієї когорти хворих із дебютом ЦД2 в постковіді порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 в доковіді, у яких лейкоцитоз, нейтрофілоз, моноцитоз та підвищення індексу ВНЛ спостерігали лише у хворих із вперше виявленим ЦД2 з ІМТ $> 30,0$ кг/м², а відносна лімфоцитопенія ($p < 0,001$) була притаманна тільки хворим із ЦД2 в доковіді з ІМТ $> 35,0$ кг/м². Подібні зміни лейкоцитарного складу, що були виявлені у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді, але менш значущі, спостерігали й в нормоглікемічних осіб із різним ІМТ в постковіді та були зовсім відсутні в нормоглікемічних осіб із різним ІМТ в доковіді, що свідчить про ключове значення зміненого постковідного стану імунітету в патогенезі дебюту ЦД2 у хворих із різним ІМТ після перенесеного коронавірусного захворювання. **Висновки.** Зміни в лейкоцитарному складі, а саме рівень лейкоцитозу, нейтрофілозу, моноцитозу, лімфоцитопенії та значень індексу ВНЛ у хворих із дебютом ЦД2 залежать не тільки від значень ІМТ, але й зумовлені системним запальним станом постковідного тла, що підсилює хронічне запалення низького ступеня, яке становить патогенетичний базис дебюту ЦД2. Виявлені нами зміни в лейкоцитарному складі у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді пояснюють двосторонній зв'язок між ЦД2 і коронавірусним захворюванням та зумовлюють стратегічний вибір подальшої патогенетичної терапії цієї категорії хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, коронавірусна хвороба, індекс маси тіла, мунітет, лейкоцитарний склад крові, відношення нейтрофілів до лімфоцитів.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) – є одним із основних неінфекційних захворювань у світі та вважається важливою проблемою громадського здоров'я [1]. Пандемія коронавірусної хвороби 2019 наклалася на вже існуючі пандемії ожиріння та ЦД2. Оскільки інфекція COVID-19 змінює метаболічну рівновагу, вона може індукувати патолофізіологічні механізми, які потенціюють дебюту ЦД2 в постковідному періоді [2, 3]. Останні дослідження свідчать про двонаправлену взаємодію між ЦД2 та COVID-19 [3]. Нещодавні дослідження також демонструють, що лейкоцитарний склад крові, тобто, загальна кількість лейкоцитів, лімфоцити, нейтрофіли, моноцити та індекс запалення ВНЛ – показник запальної відповіді, що є співвідношенням нейтрофілів і лімфоцитів, зазнають змін під час дебюту ЦД2 з різним ІМТ в постковіді [4]. Збільшення ВНЛ у пацієнтів із ЦД2, ймовірно, свідчить про запальний фундамент захворювання. Важливість показника ВНЛ

як запального фактора зростає як від зменшення кількості лімфоцитів, так і від збільшення кількості нейтрофілів [5]. Наявність надлишкової маси тіла або ожиріння на тлі COVID-19 є важливими чинниками ризику прозапальної відповіді як результат змін лейкоцитарних характеристик складу крові, які можуть сприяти виникненню ЦД2. Запалення низького ступеня відіграє значну роль у патогенезі ЦД2, зокрема в розвитку інсулінорезистентності, пов'язаної з ожирінням [6]. Люди з супутніми захворюваннями, включаючи ожиріння, а також люди похилого віку з надлишковою масою тіла, мають високий ризик розвитку загострення запальної реакції, пов'язаної з COVID-19, що призводить до маніфестації ЦД2 в постковідному періоді [7]. Припускається, що існує безліч сигнальних шляхів, які є відповідальними за розвиток цукрового діабету, спричиненого COVID. Згідно з багатьма дослідженнями, вірус також пошкоджує бета-клітини острівця

Лангерганса [8]. Це може сприяти поясненню порушення регуляції гомеостазу глюкози, яке спостерігається в пацієнтів із COVID-19, що потенційно може спровокувати дебюти цукрового діабету. Таким чином, існують вірогідні механізми причинно-наслідкового зв'язку між COVID-19 і нещодавно діагностованим ЦД2, що зумовлює необхідність скринінгу на наявність ЦД2 у хворих, які перебувають у постковідному періоді [4, 9]. Як було вже обґрунтовано показано в цілій низці досліджень щодо стану імунітету у хворих із вперше виявленим ЦД2, у хворих із дебютами ЦД2 визначається достовірно підвищення загальної кількості лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів та індексу запалення ВНЛ [10]. Проте ці дослідження були виконані у хворих до початку пандемії COVID-19 і віддзеркалювали імунологічну картину дебютів ЦД2 ще до впливу коронавірусу на стан імунної системи, що супроводжувалось маніфестацією ЦД2 в пацієнтів у постковідний період. Незважаючи на дуже великий обсяг публікацій, присвячених поєднанню COVID-19 і ЦД2, ці дослідження були виконані у хворих на ЦД2 з різними термінами захворювання. Водночас публікації, щодо лейкоцитарного складу, індексу запалення ВНЛ в ПК у хворих із дебютом ЦД2 до призначення цукрознижувальної терапії у хворих у постковідному періоді вкрай обмежені та суперечливі. Також, нещодавні дослідження показують, що лейкоцитарний склад крові, а саме загальна кількість лейкоцитів, нейтрофіли, моноцити, лімфоцити та індекс запалення ВНЛ зазнають змін у хворих із дебютом ЦД2 як під час ковіду, так і в постковідний період, як у хворих із вперше виявленим ЦД2 з ожирінням, так і хворих із дебютом ЦД2 без надлишкової маси тіла. Майже відсутня інформація про взаємозв'язок між системними маркерами запалення та показниками ІМТ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з надлишковою вагою або ожирінням у постковідному періоді. Таким чином, основною метою роботи стало дослідження загальної кількості лейкоцитів, лейкоцитарного складу ПК та індексу запалення (ВНЛ) у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ після перенесеного ковіду.

Матеріал і методи

У дослідження були залучені 98 хворих із вперше виявленим ЦД2, які перехворіли на COVID-19 із різним ІМТ та 94 хворих із дебю-

том ЦД2 з різним ІМТ із маніфестацією захворювання в допандемічний період.

Групи були з рівномірним гендерним розподілом та не мали в анамнезі серцево-судинних, онкологічних та інших системних захворювань. Групи порівняння становили 93 нормоглікемічних людей із різним ІМТ після перенесеного коронавірусного захворювання та група із 88 нормоглікемічних осіб без достовірно перенесеного коронавірусного захворювання, що була набрана в доковідний період, складалася з нормоглікемічних здорових осіб із різним ІМТ. Залежно від величини ІМТ групи хворих із дебютом ЦД2 і групи нормоглікемічних осіб були розділені на 4 підгрупи, що включали досліджуваних із різним ІМТ. Група пацієнтів із дебютом ЦД2 в доковідний період: 1) із нормальним ІМТ ($<25,0 \text{ кг/м}^2$) – 25 пацієнтів; 2) ІМТ від 25,0 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ – 23 пацієнти; 3) ІМТ від 30 до $34,9 \text{ кг/м}^2$ – 25 пацієнтів; 4) ІМТ вище $35,0 \text{ кг/м}^2$ – 21 пацієнт. Група пацієнтів із дебютом ЦД2 після перенесеного ковіду: 1) із нормальним ІМТ ($<25,0 \text{ кг/м}^2$) – 22 пацієнти; 2) ІМТ від 25,0 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ – 27 пацієнтів; 3) ІМТ від 30 до $34,9 \text{ кг/м}^2$ – 26 пацієнтів; 4) ІМТ вище $35,0 \text{ кг/м}^2$ – 23 пацієнти. Група нормоглікемічних людей після перенесеного коронавірусного захворювання з різним ІМТ: 1) із нормальним ІМТ ($<25,0 \text{ кг/м}^2$) 23 людини; 2) ІМТ від 25,0 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ – 25 людей; 3) ІМТ від 30 до $34,9 \text{ кг/м}^2$ – 24 людини; 4) ІМТ вище $35,0 \text{ кг/м}^2$ – 21 людина. Група нормоглікемічних людей із різним ІМТ без достовірно перенесеного коронавірусного захворювання, тобто яка була набрана в передковідний період: 1) із нормальним ІМТ ($<25,0 \text{ кг/м}^2$) 21 людина; 2) ІМТ від 25,0 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ – 24 людини; 3) ІМТ від 30 до $34,9 \text{ кг/м}^2$ – 23 людини; 4) ІМТ вище $35,0 \text{ кг/м}^2$ – 20 людей.

Індекс маси тіла визначали як співвідношення показників маси тіла в кг до квадрату росту в метрах. За загально прийнятою міжнародною класифікацією показники ІМТ між 18 та $24,9 \text{ кг/м}^2$ визначають як нормальні, від $25,0$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$ – показники надмірної маси тіла, $30,0$ - $34,9 \text{ кг/м}^2$ – ожиріння 1 ступеня, 35 - $39,9 \text{ кг/м}^2$ – ожиріння 2 ступеня, 40 кг/м^2 і вище – ожиріння 3 ступеня. Діагноз ЦД2 встановлювали згідно з рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації [11]. Рівень глікозильованого гемоглобіну, холестерину, ліпопротеїдів і тригліцеридів визначали натще біохімічним методом за допомогою автоматичного аналізатора

Огляди

Humma Star 600 (Німеччина). Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ та ДАТ) – на автоматичному тонометрі UA778 (Японія), згідно з рекомендаціями Американської Кардіологічної Асоціації (АСС/АНА).

Загальну кількість лейкоцитів у ПК визначали за допомогою гематологічного аналізатора, а лейкоцитарний склад – як за допомогою аналізатора, так і в мазках крові, пофарбованих за Паппенгеймом із використанням какодилатного буфера (Ph 6,85) на 200 клітин, що ідентифікуються.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статичного розрахунку за програмою Libre Office Calc.

Результати та обговорення

Результати клініко-лабораторних досліджень хворих із вперше виявленим ЦД2 з перенесеним коронавірусним захворюванням в анамнезі та хворих із дебютом ЦД2 в допандемічний період та груп порівняння, що склалися з групи нормоглікемічних людей після перенесеного коронавірусного захворювання з різним ІМТ та групи нормоглікемічних осіб із різним ІМТ без достовірно перенесеного коронавірусного захворювання, тобто яка була набрана в доковідний період, надані в **таблиці 1**.

Як видно з таблиці 1, в обох групах обстежених хворих із вперше виявленим ЦД2 порівняно з групами здорових нормоглікемічних осіб зафіксовано вірогідне підвищення ІМТ, показників глікозильованого гемоглобіну, показників ліпидограми та систолічного артеріального тиску. Показники в межах груп хворих із дебютом ЦД2 в до- та постковіді і в межах груп нормоглікемічних людей у постковіді та без ковіду в анамнезі вірогідно не відрізнялись за всіма досліджуваними параметрами. Різниця в досліджуваних параметрах між групами хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ в до- та в постковіді та здоровими нормоглікемічними особами з різним ІМТ в доковіді та після перенесеного коронавірусного захворювання була вірогідною.

Результати дослідження лейкоцитарного складу, як видно з **таблиці 2**, продемонстрували, що хворим із вперше виявленим ЦД2 доковідного періоду притаманний статистично достовірний лейкоцитоз порівняно з групою нормоглікемічних людей, досліджування яких виконували

в аналогічний період часу ($7,32 \pm 0,16 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $6,09 \pm 0,27 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), що узгоджується з результатами інших авторів [12]. При дослідженні групи хворих із дебютом ЦД2 в трьох місячний термін після перенесеного ковіду, порівняно з нормоглікемічними особами з різним ІМТ, що мають перенесений ковід в анамнезі, було отримано набагато більш значуще достовірне підвищення рівня загальної кількості лейкоцитів ($10,16 \pm 0,34 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $8,36 \pm 0,13 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), що також співзвучно з результатами багатьох досліджень [13]. Максимальне підвищення рівня лейкоцитів спостерігалось в групі хворих із дебютом ЦД2 в постковідний період порівняно з групою хворих із вперше виявленим ЦД2 в доковідний час, що також узгоджується з даними, отриманими в нещодавніх публікаціях [14].

Отримані в нашому дослідженні результати демонструють, що лейкоцитоз у двох групах хворих із дебютом ЦД2, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних людей був зумовлений, як видно з табл. 2 значним збільшенням кількості нейтрофілів: у постковіді – як відносної, так, особливо, і абсолютної кількості нейтрофілів та в передковіді менш значним підвищенням кількості нейтрофілів як відносної, так, особливо, абсолютної кількості нейтрофілів.

При порівнянні рівня нейтрофіліозу в межах двох груп хворих із дебютом ЦД2 в післяковідний та в передковідний період, було визначено, як видно з табл. 2 збільшення кількості нейтрофілів у постковіді – як відносної, так, особливо, й абсолютної кількості нейтрофілів. Тобто, було встановлено, що дебюти ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді супроводжуються значним достовірним нейтрофіліозом. Подібні зміни спостерігали у хворих двох груп із дебютами ЦД2 і з боку моноцитів, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних осіб. Моноцитоз був зумовлений, як видно з табл. 2 значним збільшенням кількості моноцитів: у постковіді – як відносної, так і абсолютної кількості моноцитів та в передковіді менш значним підвищенням як відносної, так і абсолютної кількості моноцитів. Підвищення моноцитів спостерігали і в межах груп обстежених нормоглікемічних людей в пост- та доковідному періоді, як відносної кількості, так і абсолютної їхньої кількості. При порівнянні рівня моноцитозу в межах двох груп хворих із дебютом ЦД2 в пост- та доковідний час, було визначено, як видно з табл. 2 збільшен-

ня кількості моноцитів: у постковіді – як відносної, так, особливо, і абсолютної кількості моноцитів. Таким чином, було встановлено, що дебюти ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді супроводжуються значним підвищенням рівня моноцитів. При дослідженні рівня лімфоцитів у двох групах хворих із дебютом ЦД2, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних людей,

було виявлено, як видно з табл. 2, значне зменшення кількості лімфоцитів: у постковіді – як відносної, так, особливо, і абсолютної кількості лімфоцитів та в передковіді менш значним зниженням відносної їх кількості. При порівнянні рівня лімфоцитопенії в межах двох груп хворих із дебютом ЦД2 в пост- та доковідний період, було визначено, як видно з табл. 2, максимальне

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники загальної кількості хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ в до- та постковіді та здорових нормоглікемічних осіб із різним ІМТ в доковіді та після перенесеного коронавірусного захворювання

Table 1. Clinical and laboratory parameters of the total number of patients with newly diagnosed T2D with different BMI in pre- and post-covid period and healthy normoglycemic people with different BMI in pre- and postcovid

Клініко-лабораторні показники Clinical and laboratory parameters	Нормоглікемічні особи з різним ІМТ Normoglycemic people with different BMI n-181			Хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ Patients with the debut of T2D with different BMI n-192				
			P1			P2	P3	P4
	Після ковіду After covid n- 93	Без ковіду Without covid n-88		Після ковіду After covid n- 98	Без ковіду Without covid n-94			
Вік, роки Age, years	52 (42-71)	51 (40-67)	>0,05	54 (44-73)	53 (41-72)	>0,05	>0,05	>0,05
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	24,93±0,58	24,13±0,12	>0,05	30,89±0,16	30,43±0,27	>0,05	<0,05	<0,05
HbA1c, %	5,34±0,07	5,23±0,06	>0,05	8,2±0,06	7,89±0,03	>0,05	<0,05	<0,05
САТ, мм рт. ст. SBP, mm Hg	128,34±2,73	127,54±1,67	>0,05	148,16±2,85	145,43±1,12	>0,05	<0,05	<0,05
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	4,90 (4,50 -5,20)	4,40 (4,00 -4,90)	>0,05	5,68 (4,10-5,72)	5,30 (4,79 5,80)	>0,05	<0,05	<0,05
Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,30 (1,10 -2,26)	1,15 (1,10-2,26)	>0,05	2,34 (1,14-3,30)	2,16 (1,12-3,30)	>0,05	<0,05	<0,05
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/l	2,4 (0,7 - 3,0)	2,95 (0,90 - 3,0)	>0,05	3,12 (0,84-3,32)	3,09 (0,86-3,40)	>0,05	<0,05	<0,05
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/l	1,45 (1,30 – 1,60)	1,80 (1,68-1,95)	>0,05	1,12 (0,84-1,55)	1,34 (0,85-1,57)	>0,05	<0,05	<0,05

Примітка. P1 – між групами нормоглікемічних осіб у постковіді та доковіді; P2 – між хворими з дебютом ЦД2 в постковіді та доковіді; P3 – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 в постковіді; P4 – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 в доковіді.

Note. P1 – between a group of normoglycemic people in post-covid and pre-covid periods; P2 – between patients with the debut of T2D in post-covid and pre-covid periods; P3 – between normoglycemic individuals and patients with the debut of T2DM in post-covid period; P4 – between normoglycemic individuals and patients with the debut of T2D in the precovid period.

Огляди

зменшення кількості лімфоцитів у постковіді – як відносної, так і абсолютної їхньої кількості. Спираючись на отримані в нашому дослідженні дані, було виявлено, що дебюти ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді супроводжуються значною лімфоцитопенією, що зумовлена одночасним імуносупресивним двобічним впливом як ковіду, з одного боку, так і дебютом ЦД2 з іншого, на відміну від хворих із дебютами ЦД2

з різними ІМТ в доковідний період, в яких має місце тільки вплив запалення низького ступеня, що є характерним для всього класичного загалу дебютів ЦД2. Відносна та абсолютна кількість базофілів і еозинофілів у хворих на ЦД2, як видно з табл. 2, наближена до значень, притаманних здоровим нормоглікемічним особам.

При дослідженні показника системного запалення ВНЛ, що є базовою характеристикою

Таблиця 2. Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад та індекс ВНЛ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ в до- та постковіді та здорових нормоглікемічних осіб із різним ІМТ після ковіду та без перенесеного коронавірусного захворювання (M±m)

Table 2. The total number of leukocytes, leukocyte composition and NLR index in patients with newly diagnosed T2D with different BMI in pre- and post-covid and healthy normoglycemic people with different BMI in pre- and postcovid patients (M±m)

Лейкоцитарний склад Leukocyte composition	Нормоглікемічні особи з різним ІМТ Normoglycemic people with different BMI n-181		P1	Хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ Patients with T2D debute with different BMI n-192		P2	P3	P4
	Після ковіду Post-covid n-93	Без ковіду Without covid n-88		Після ковіду Post-covid n-98	Без ковіду Without covid n-94			
	Лейкоцити, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	8,36±0,13	6,16±0,27	<0,001	10,16±0,34	7,32±0,16*	<0	<0,05
Нейтрофіли, % Neutrophils, %	66,33±1,02	58,37±1,12	<0,001	70,82±0,79	62,44±1,35	<0,001	<0,001	<0,05
Нейтрофіли, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /l	5,54±0,17	3,56±0,16	<0,001	7,20±0,12	4,20±0,16	<0,001	<0,05	<0,001
Еозинофіли, % Eosinophils, %	1,06±0,13	2,01±0,25	<0,001	1,46±0,16	1,75±0,12	<0,001	<0,001	>0,05
Еозинофіли, 10 ⁹ /л Eosinophils, 10 ⁹ /l	0,34±0,01	0,18±0,01	<0,001	0,15±0,03	0,17±0,01	<0,001	<0,001	>0,05
Базофіли, % Basophils, %	0,18±0,05	0,29±0,03	<0,05	0,32±0,09	0,43±0,09	<0,05	<0,05	<0,05
Базофіли, 10 ⁹ /л Basophils, 10 ⁹ /l	0,01±0,00	0,02±0,01	>0,05	0,03±0,01	0,03±0,01	>0,05	<0,05	<0,05
Моноцити, % Monocytes, %	9,27±0,18	7,36±0,39	<0,001	10,70±0,28	9,26±0,21	<0,001	<0,001	<0,001
Моноцити, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /l	0,77±0,03	0,45±0,05	<0,001	1,06±0,02	0,68±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
Лімфоцити, % Lymphocytes, %	21,89±1,17	31,09±1,13	<0,001	16,70±0,64	26,78±0,63	<0,001	<0,001	<0,001
Лімфоцити, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /l	1,83±0,03	1,92±0,09	>0,05	1,69±0,08	1,94±0,06	<0,05	<0,05	<0,05
Індекс ВНЛ Index NLR	3,03±0,15	1,85±0,12	<0,001	4,42±0,17	2,33±0,10	<0,001	<0,001	<0,05

Примітка. P1 – між групами нормоглікемічних осіб у постковіді та доковіді; P2 – між хворими з дебютом ЦД2 в постковіді та доковіді; P3 – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 в постковіді; P4 – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 в доковіді.

Note. P1 – between groups of normoglycemic people in post- and pre-covid periods; P2 – between patients with the debut of T2D in post- and pre-covid periods; P3 – between normoglycemic individuals and patients with the debut of T2D in post-covid period; P4 – between normoglycemic individuals and patients with the debut of T2D in the precovid period.

низько інтенсивного хронічного запалення, яке є тлом ЦД2, встановлено збільшення індексу ВНЛ у двох групах хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних людей із різним ІМТ: у постковіді – $4,42 \pm 0,17$ проти $2,88 \pm 0,15$, $p < 0,001$) та в передковіді менш значним підвищенням значення ВНЛ – $2,33 \pm 0,09$ проти $1,94 \pm 0,12$, $p < 0,05$), що характеризує підвищення індексу запалення, яке відбувається у хворих із дебютами ЦД2 на тлі системних запальних змін у постковіді. При порівнянні значень показника ВНЛ у межах двох груп хворих із дебютом ЦД2 в пост- та доковідний період, було визначено, як видно з табл. 2 майже дворазове збільшення показника ВНЛ в постковіді – $4,42 \pm 0,17$ проти $2,33 \pm 0,09$, $p < 0,001$. Тобто, дебюти ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді супроводжуються значним підвищенням показника ВНЛ, що характеризує максимальне підвищення рівня системного запалення у хворих із дебютами ЦД2 після перенесеного коронавірусного захворювання, що знаходить солідарний зворотний зв'язок із результатами останніх досліджень [14]. Таким чином, у результаті виконаних досліджень встановлено, що для хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді порівняно з хворими із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ в передковіді характерні вірогідні значний лейкоцитоз (підвищення загальної кількості лейкоцитів майже в 1,5 рази, $p < 0,001$), нейтрофіліоз (підвищення абсолютної кількості нейтрофілів майже в 2 рази, $p < 0,001$), моноцитоз (підвищення абсолютної кількості моноцитів майже в 2 рази, $p < 0,001$), лімфоцитопенія (зменшення відносної кількості лімфоцитів майже в 2 рази, $p < 0,001$) та підвищення індексу запалення ВНЛ більше ніж в 2 рази ($p < 0,001$), що свідчить про сумарне підвищення рівня системного запалення у хворих із дебютами ЦД2 після перенесеного коронавірусного захворювання.

При виконанні подальшого дослідження двох груп хворих із дебютами ЦД2 та двох груп нормоглікемічних осіб в до- та постковіді з наступним розподілом на підгрупи: із нормальною масою тіла – ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та надлишковою масою тіла/ожирінням – ІМТ $\geq 25,0$ кг/м², були виявлені ще більш значні зміни в показниках лейкоцитозу, нейтрофіліозу та моноцитозу (табл. 3).

Результати дослідження продемонстрували, що хворим із вперше виявленим ЦД2 з ІМТ

$\geq 25,0$ кг/м² доковідного періоду притаманний більш значний лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз і підвищення індексу ВНЛ порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 з $\leq 24,9$ кг/м² в доковіді, що узгоджується з даними інших авторів [15]. Ще вищі рівні лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, індексу ВНЛ та суттєве зниження рівня лімфоцитів встановлені в групі хворих із дебютом ЦД2 з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² після перенесеного ковіду, порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² в постковіді, що також співзвучно з результатами, отриманими в деяких дослідженнях [6]. Менш значущі рівні лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, індексу ВНЛ та менш суттєве зниження рівня лімфоцитів, що були виявлені в межах груп нормоглікемічних осіб з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² та з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² після перенесеного ковіду та між групами нормоглікемічних осіб з ІМТ $\leq 25,0$ кг/м² та з ІМТ $< 24,9$ кг/м² після перенесеного ковіду порівняно з аналогічною групою нормоглікемічних людей у доковіді. Максимально високі лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, значення індексу ВНЛ та значна лімфоцитопенія відзначалися в групі хворих із дебютом ЦД2 з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² в постковідний період порівняно з групою хворих із вперше виявленим ЦД2 з ІМТ $> 25,0$ кг/м² в доковідний час, що також узгоджується з даними публікацій [16]. Тобто у хворих із дебютом ЦД2 з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² в постковіді найбільш яскраво відбиваються зміни в лейкоцитарному складі залежно від значень ІМТ, які є результатом сумарного впливу, з одного боку, системних порушень, що відбуваються в ковіді та зберігаються в постковіді, з іншого – нашарування низько інтенсивного хронічного запалення при дебюті ЦД2 – у постковіді. Подібна залежність лейкоцитарного складу ПК від значень ІМТ була виявлена і в нормоглікемічних осіб, проте вона була менш значущою. За результатами дослідження, що представлені в табл. 3 у нормоглікемічних осіб з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² в постковіді визначали найбільш значне вірогідне підвищення загальної кількості лейкоцитів за рахунок вірогідного збільшення абсолютної кількості нейтрофілів, моноцитів та індексу ВНЛ порівняно як з нормоглікемічними особами з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² в постковіді, так і з нормоглікемічними особами з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² в передковіді, що свідчить про системний запальний вплив надлишкової маси тіла/ожиріння в постковідному періоді.

Огляди

Таблиця 3. Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад ПК і індекс запалення ВНЛ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ (ІМТ <25 кг/м² та ІМТ >25 кг/м²) та в нормоглікемічних осіб із різним ІМТ (ІМТ <25 кг/м² і ІМТ >25 кг/м²) до- та після ковіду (M±m).

Table 3. The total number of leukocytes, the leukocyte composition of the PC and the inflammatory index of the NLR in patients with newly diagnosed T2D with different BMI (BMI <25 kg/m² and BMI >25 kg/m²) and in normoglycemic individuals with different BMI (BMI <25 kg/m² and BMI >25 kg/m²) before and after Covid (M±m)

№	Лейкоцитарний склад Leukocyte composition	Нормоглікемічні особи та хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в доковіді Normoglycemic individuals and patients with the debut of T2D with different BMI in pre-covid							
		Нормоглікемічні особи з ІМТ ≤24,9 кг/м ² Normoglycemic people with BMI ≤24.9 kg/m ² n-21	Нормоглікемічні особи з ІМТ ≥ 25,0 кг/м ² Normoglycemic people with BMI ≥25.0 kg/m ² n-67	P1	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≤24,9 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≤24.9 kg/m ² n-25	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≥ 25,0 кг/м ² Patients with the onset of T2DM with BMI ≥25.0 kg/m ² n-69	P2	P3	P4
1.	Лейкоцити, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	5,25±0,34	6,94±0,15	<0,001	5,98±0,12	7,76±0,27	<0,001	<0,05	<0,05
2.	Нейтрофіли, % Neutrophils, %	57,69±1,16	59,08±1,13	<0,001	60,86±1,12	62,98±0,15	<0,05	<0,001	<0,001
3.	Нейтрофіли, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /l	3,03±0,16	4,10±0,25	<0,001	3,64±0,12	4,51±0,18	<0,001	<0,001	<0,05
4.	Еозинофіли, % Eosinophils, %	3,43±0,67	2,73±0,21	<0,001	1,71±0,17	2,93±0,19	<0,001	<0,001	<0,05
5.	Еозинофіли, 10 ⁹ /л Eosinophils, 10 ⁹ /l	0,18±0,01	0,19±0,03	>0,05	0,11±0,01	0,21±0,02	<0,05	>0,05	>0,05
6.	Базофіли, % Basophils, %	0,18±0,07	0,29±0,07	<0,001	0,62±0,23	0,80±0,07	>0,05	<0,001	<0,001
7.	Базофіли, 10 ⁹ /л Basophils, 10 ⁹ /l	0,01±0	0,02±0,01	>0,05	0,04±0,02	0,06±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
8.	Моноцити, % Monocytes, %	6,81±0,12	7,91±0,15	<0,001	8,86±0,10	9,35±0,15	<0,05	<0,001	<0,001
9.	Моноцити, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /l	0,37±0,03	0,54±0,06	<0,001	0,57±0,04	0,67±0,03	<0,001	<0,001	<0,05
10.	Лімфоцити, % Lymphocytes, %	32,12±1,43	29,24±1,35	<0,001	27,±0,13	24,30±0,51	<0,001	<0,001	<0,001
11.	Лімфоцити, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /l	1,70±0,12	1,96±0,16	<0,001	1,63±0,01	1,74±0,03	<0,001	<0,001	<0,05
12.	Індекс ВНЛ NLR index	1,78±0,13	2,04±0,21	<0,001	2,23±0,14	2,36±0,16	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. P1 – між нормоглікемічними особами з різним ІМТ в передковіді; P2 – між хворими з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в передковіді; P3 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ <25 кг/м² в передковіді; P4 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ >25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ >25 кг/м² в передковіді.

Note. P1 – between normoglycemic individuals with different BMI in pre-covid; P2 – between patients with the debut of T2D with different BMI in pre-covid; P3 – between patients with the debut of T2D with BMI <25 kg/m² and normoglycemic individuals with BMI <25 kg/m² in pre-covid; P4 – between patients with the debut of T2D with BMI >25 kg/m² and normoglycemic individuals with BMI >25 kg/m² in pre-covid.

Продовження таблиці 3

Continuation of the table 3

№ **Нормоглікемічні особи та хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді**
Normoglycemic individuals and patients with debut of T2D with different BMI in post-covid

	Нормоглікемічні особи з ІМТ ≤24,9 кг/м ² Normoglycemic people with BMI ≤24,9 kg/m ² n-23	Нормоглікемічні особи з ІМТ ≥ 25,0 кг/м ² Normoglycemic people with BMI ≥ 25.0 kg/m ² n-70	P5	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≤25,5 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≤25.5 kg/m ² n-22	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≥ 25,0 кг/м ² Patients with the onset of T2DM with BMI ≥ 25.0 kg/m ² n-76	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12
1.	7,99±0,25	8,73±0,39	<0,05	9,50±0,16	10,71±0,12	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2.	63,82±1,12	68,84±1,15	<0,001	69,04±1,13	71,50±1,34	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3.	5,10±0,15	6,01±0,09	<0,001	7,01±0,10	8,21±0,19	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
4.	2,20±0,56	2,06±0,35	>0,05	2,11±0,34	1,07±0,19	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
5.	0,17 ±0,05	0,18±0,03	<0,05	0,21±0,03	0,12±0,02	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
6.	0,21±0,07	0,12±0,07	<0,05	0,95±0,23	0,30±0,07	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05
7.	0,01±0,01	0,01±0,01	>0,05	0,06±0,02	0,02±0,01	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
8.	8,98±0,12	9,55±0,61	<0,05	9,37±0,13	10,98±0,33	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05
9.	0,71±0,04	0,92±0,06	<0,05	0,67±0,05	0,71±0,03	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
10.	24,87±1,53	21,19±1,34	<0,05	19,36±0,31	14,61±0,63	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
11.	1,88±0,12	1,85±0,16	>0,05	1,84±0,05	1,64±0,07	<0,05	<0,05	<0,001	<0,05	>0,05	<0,001	<0,001
12.	2,71±0,13	3,30±0,08	<0,05	3,94±0,14	5,01±0,10	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. P5 – між нормоглікемічними особами з різним ІМТ в постковіді; P6 – між хворими з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді; P7 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ <25 кг/м² в постковіді; P8 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ >25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ >25 кг/м² в постковіді; P9 – між нормоглікемічними людьми з різним ІМТ в постковіді та передковіді; P10 – між хворими з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді та передковіді; P11 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ <25 кг/м² в постковіді та передковіді; P12 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ >25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ >25 кг/м² в постковіді та передковіді.

Note. P5 – between normoglycemic individuals with different BMI in post-covid; P6 – between patients with the debut of T2D with different BMI in post-covid; P7 – between patients with the debut of T2D with BMI <25 kg/m² and normoglycemic individuals with BMI <25 kg/m² in post-covid; P8 – between patients with the debut of T2D with BMI > 25 kg/m² and normoglycemic individuals with BMI >25 kg/m² in post-covid; P9 – between normoglycemic individuals with different BMI in post- and precovid; P10 – between patients with the debut of T2D with different BMI in post- and precovid; P11 – between patients with the debut of T2D with a BMI <25 kg/m² and normoglycemic individuals with a BMI <25 kg/m² in post- and precovid; P12 – between patients with the debut of T2D with a BMI >25 kg/m² and normoglycemic individuals with a BMI >25 kg/m² in post- and pre-covid.

Огляди

Таблиця 4. Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад ПК і індекс запалення ВНЛ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ до ковіду та після ковіду (M±m)

Table 4. The total number of leukocytes, the leukocyte composition of PC and the index of inflammation NLR in patients with newly diagnosed T2D with different BMI before and after Covid (M±m)

№	Лейкоцитарний склад Leukocyte composition	Хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в доковіді Patients with the debut of T2D in pre-covid period with different BMI							
		Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≤24,9 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≤24.9 kg/m ² n-25	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ з 25,0 кг/м ² до ≤29,9 кг/м ² Patients with the debut of T2D with a BMI of 25.0 kg/m ² to ≤29.9 kg/m ² n-23	P1	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≥ 30,0 кг/м ² до ≤34,9 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≥ 30.0 kg/m ² to ≤34.9 kg/m ² n-25	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≥ 35,0 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≥ 35.0 kg/m ² n-21	P2	P3	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≤24,9 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≤24.9 kg/m ² n-22
1.	Лейкоцити, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	5,98±0,16	6,34±0,18	<0,05	7,98±0,14	8,97±0,33	<0,001	<0,001	9,50±0,16
2.	Нейтрофіли, % Neutrophils, %	60,86±1,09	59,77±1,13	>0,05	61,40±1,03	66,15±1,01	>0,05	<0,001	69,04±1,12
3.	Нейтрофіли, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /l	3,64±0,12	3,79±0,15	>0,05	4,90±0,13	5,93±0,27	<0,001	<0,001	7,01±0,10
4.	Еозинофіли, % Eosinophils, %	1,83±0,17	2,52±0,12	<0,05	1,75±0,29	1,89±0,13	>0,05	>0,05	2,11±0,34
5.	Еозинофіли, 10 ⁹ /л Eosinophils, 10 ⁹ /l	0,11±0,01	0,16±0,02	>0,05	0,14±0,03	0,17±0,05	>0,05	>0,05	0,21 ±0,05
6.	Базофіли, % Basophils, %	0,62±0,23	0,41±0,12	>0,05	0,16±0,09	0,23±0,12	>0,05	>0,05	0,63±0,23
7.	Базофіли, 10 ⁹ /л Basophils, 10 ⁹ /l	0,04±0,02	0,03±0,01	>0,05	0,01±0,01	0,02±0,01	>0,05	>0,05	0,01±0,01
8.	Моноцити, % Monocytes, %	8,86±0,10	8,99±0,44	>0,05	9,46±0,63	10,97±0,34	<0,05	<0,05	9,37±0,34
9.	Моноцити, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /l	0,57±0,04	0,62±0,03	>0,05	0,75±0,06	0,98±0,08	<0,001	<0,001	0,89±0,05
10.	Лімфоцити, % Lymphocytes, %	27,25±0,13	28,54±1,35	>0,05	27,18±1,19	24,17±1,62	<0,05	<0,001	19,36±0,31
11.	Лімфоцити, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /l	1,63±0,07	1,81±0,1	>0,05	2,16±0,14	2,16±0,19	>0,05	>0,05	1,84±0,05
12.	Індекс ВНЛ NLR index	2,23±0,14	2,09±0,15	>0,05	2,27±0,16	2,74±0,25	>0,05	<0,05	3,94±0,08

Примітка. P1 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <24,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ≥25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² в доковіді; P2 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ з 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 30,0 кг/м² до ≤34,9 кг/м² в доковіді; P3 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 30,0 кг/м² до ≤34,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ до ≥35,0 кг/м² в доковіді.

Note. P1 – between patients with the debut of T2D with BMI <24.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with ≥25.0 kg/m² to ≤29.9 kg/m² in pre-covid; P2 – between patients with the debut of T2D with BMI with 25.0 kg/m² to ≤29.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with BMI 30.0 kg/m² to ≤34.9 kg/m² in pre-covid; P3 – between patients with the debut of T2D with BMI 30.0 kg/m² to ≤34.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with BMI to ≥35.0 kg/m² in pre-covid.

Продовження таблиці 4

Continuation of the table 4

№	Хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді Patients with the debut of T2D in post-covid period with different BMI									
	Хворі з ЦД2 з ІМТ ≥25,0 кг/м ² – ≤29,9 кг/м ² Patients with T2D with BMI ≥ 25.0 kg/m ² – ≤29.9 kg/m ² n-27	P4	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≥30,0 кг/м ² – ≤34,9 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≥30.0 kg/m ² – ≤34.9 kg/m ² n-26	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≥35,0 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≥35.0 kg/m ² n-23	P5	P6	P7	P8	P9	P10
1.	10,15±0,10	<0,05	10,76±0,13	11,21±0,15	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2.	69,71±0,70	>0,05	71,55±1,12	73,24±0,34	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3.	7,25±0,12	<0,05	7,70±0,16	8,21±0,19	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
4.	1,52±0,31	>0,05	1,57±0,29	1,07±0,19	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,001
5.	0,16±0,03	<0,05	0,13±0,03	0,12±0,02	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6.	0,55±0,12	>0,05	0,52±0,09	0,34±0,07	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
7.	0,02±0,01	>0,05	0,01±0,01	0,02±0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
8.	9,98±0,14	>0,05	10,36±0,13	10,98±0,33	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
9.	1,01±0,03	<0,05	1,08±0,03	10,27±0,03	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
10.	17,57±1,35	<0,05	15,34±1,19	14,61±0,63	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
11.	1,73±0,10	>0,05	1,65±0,04	1,64±0,07	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001
12.	4,08±0,05	<0,05	4,66±0,09	5,01±0,10	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. P4 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <24,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ≥25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² в постковіді; P5 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ з 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 30,0 кг/м² до ≤34,9 кг/м² в постковіді; P6 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 30,0 кг/м² до ≤34,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ до ≥35,0 кг/м² в постковіді; P7 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <24,9 кг/м² в постковіді та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <24,9 кг/м² в доковіді; P8 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ з 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² в постковіді та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ з 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² в доковіді; P9 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 30,0 кг/м² до ≤34,9 кг/м² в постковіді та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 30,0 кг/м² до ≤34,9 кг/м² в доковіді; P10 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ >35 кг/м² в постковіді та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ >35 кг/м² в доковіді.

Note. P4 – between patients with the onset of T2DM with BMI <24.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with ≥25.0 kg/m² to ≤29.9 kg/m² in post-covid; P5 – between patients with the onset of T2DM with a BMI of 25.0 kg/m² to ≤29.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with a BMI of 30.0 kg/m² to ≤34.9 kg/m² in the post-covid; P6 – between patients with the onset of T2DM with a BMI of 30.0 kg/m² to ≤34.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with BMI to ≥35.0 kg/m² in post-covid; P7 – between patients with the onset of T2DM with BMI <24.9 kg/m² post-covid and patients with the onset of T2DM with BMI <24.9 kg/m² before Covid-19; P8 – between patients with the onset of T2DM with BMI from 25.0 kg/m² to ≤29.9 kg/m² in post-covid; and patients with the onset of T2DM with BMI from 25.0 kg/m² to ≤29.9 kg/m² in dokovidi; P9 – between patients with the onset of T2DM with a BMI of 30.0 kg/m² to ≤34.9 kg/m² in the postcovid and patients with the onset of T2DM with a BMI of 30.0 kg/m² to ≤34.9 kg/m² in the post-covid; P10 – between patients with the onset of T2DM with BMI >35 kg/m² in post-covid and patients with the onset of T2DM with BMI >35 kg/m² in pre-covid.

Огляди

Для виконання наступного етапу досліджень із метою точнішого з'ясування можливого впливу значень показників ІМТ у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді на ступені змін у лейкоцитарному складі крові, групи хворих із дебютом ЦД2 в до- та постковіді були поділені на чотири підгруп: 1) із нормальним ІМТ ($\leq 24,9$ кг/м²); 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м²; 3) ІМТ від 30 до 34,9 кг/м²; 4) ІМТ вище 35,0 кг/м². На підставі отриманих результатів дослідження (**табл. 4**) встановлено, що прогресуючі, залежно від значень ІМТ, лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, лімфоцитопенія та підвищення індексу ВНЛ були характерні для всієї когорти хворих із дебютом ЦД2 в постковіді порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 в доковіді, у яких лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз та підвищення індексу ВНЛ спостерігали лише у хворих із вперше виявленим ЦД2 з ІМТ $>30,0$ кг/м², а вірогідна відносна лімфоцитопенія була притаманна тільки хворим із дебютом ЦД2 в доковіді з ІМТ $>35,0$ кг/м² [16].

Подібні зміни лейкоцитарного складу, що були виявлені у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді, але менш значні, спостерігали й у нормоглікемічних осіб із різним ІМТ в постковіді та були зовсім відсутні в нормоглікемічних осіб із різним ІМТ в доковіді, що свідчить про ключове значення зміненого постковідного стану імунітету в патогенезі дебюту ЦД2 у хворих із різним ІМТ після перенесеного коронавірусного захворювання, що співзвучно з концептуальними даними останніх досліджень [13].

Висновки

Зміни в лейкоцитарному складі, а саме рівень лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, лімфоцитопенії та значень індексу ВНЛ у хворих із дебютом ЦД2 залежать не тільки від значень ІМТ, але й зумовлені системним запальним станом постковідного тла, що підсилює хронічне запалення низького ступеня, яке становить патогенетичний базис дебюту ЦД2. Виявлені нами зміни в лейкоцитарному складі у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді пояснюють двосторонній зв'язок між ЦД2 і коронавірусним захворюванням та зумовлюють стратегічний вибір подальшої патогенетичної терапії цієї категорії хворих.

Список використаної літератури

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Oct;204:110945. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110945.
- Rey-Reñones C, Martínez-Torres S, Martín-Luján FM, Pericas C, Redondo A, Vilaplana-Carnerero C, et al. Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review. *Biomedicines.* 2022 Aug 26;10(9):2089. doi: 10.3390/biomedicines10092089.
- Цимбалюк ВІ, Тронько МД, Попова ВВ, Ковзун ОІ, Орленко ВЛ, Пушкарьов ВМ. та ін. COVID-19 та ендокринна система: монографія. Біла Церква: Час Змін Інформ, 2023. 556 с. (Tsymbalyuk VI, Tronko MD, Popova VV, Kovzun OI, Orlenko VL, Pushkarov VI, Tronko MD, Popova VV, Kovzun OI, Orlenko VL, Pushkarov VM, et al. COVID-19 and the endocrine system: monograph. Bila Tserkva: Chas Zmin Inform, 2023. 556 p.)
- Chan AS, Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020 Jul;12(7):448-53. doi: 10.14740/jocmr4240.
- Luo P, Huang Y, Xu T, Ji Y, Yu N, He L. Relationship between hypericemia and neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(10):10833-8.
- Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes the CoLaus study. *PLoS One.* 2012;7(12):e51768. doi: 10.1371/journal.pone.0051768.
- Berliner S, Rogowski O, Rotstein R, Fusman R, Shapira I, Bornstein NM, et al. Activated polymorphonuclear leukocytes and monocytes in the peripheral blood of patients with ischemic heart and brain conditions correspond to the presence of multiple risk factors for atherothrombosis. *Cardiology.* 2000;94(1):19-25. doi: 10.1159/000007041.
- Shurtz-Swirski R, Sela S, Herskovits AT, Shasha SM, Shapiro G, Nasser L, Kristal B. Involvement of peripheral polymorphonuclear leukocytes in oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2001 Jan;24(1):104-10. doi: 10.2337/diacare.24.1.104.
- Moursy EY, Megallaa MH, Mouftah RF, Ahmed SM. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in Egyptian patients with type 2 diabetes. *Am J Intern Med.* 2015, 3(6): 250-5. doi: 10.11648/j.ajim.20150306.16.
- Akin S, Aydin Z, Yilmaz G, Aliustaoglu M, Keskin O. Evaluation of the relationship between glycaemic regulation parameters and neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetic patients EMJ Diabet. 2019;7[1]:91-6. doi/10.33590/emjdiabet/10311581.
- Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagiz AE, et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2014 Apr;42(2):581-8. doi: 10.1177/0300060513516944.
- Jasti N, Mn LR, Pothireddy NK, Sankepalli MR, Jagathkar GM, Pratap Singh U. Changes and rate of change in neutrophil-lymphocyte ratio (Δ NLR) as an early prognostic marker for the severity of outcomes in patients With COVID-19 and its applicability in other viral and bacterial diseases. *Cureus.* 2023 Jul 12;15(7):e41774. doi: 10.7759/cureus.41774.
- Tay MZ, Poh CM, Rinnia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab.* 2021 Jun;3(6):774-785. doi: 10.1038/s42255-021-00407-6.
- Wang Z, Aguilar EG, Luna C, Khuat LT, Le CT, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019 Jan;25(1):141-151. doi: 10.1038/s41591-018-0221-5.

Список скорочень

ВНЛ – відношення абсолютної кількості нейтрофілів до абсолютної кількості лімфоцитів

ІМТ – індекс маси тіла

ЦД – цукровий діабет

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

ПК – периферична кров

Leukocyte blood composition and inflammation index of the NLR (ratio of neutrophils to lymphocytes) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes with different body mass index against the background of post-Covid

V.V. Popova, N.V. Hetman, Ya.I. Labanets, H.V.

Kulikowska, O.V. Furmanova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The coronavirus disease pandemic had a global impact on the health of people throughout the world, including the endocrine system, causing a significant disruption effect through unprecedented increase in mortality and morbidity. Among endocrine diseases, one of the most widespread is diabetes mellitus (DM). The global dramatic increase in the incidence of diabetes in the world today has become a non-infectious pandemic. The data obtained so far confirm that at the debut of T2D in post-Covid, there are significant disorders of innate and adaptive immunity, which dictates the need for urgent study and in-depth fundamental understanding of the general pathophysiology and clinical, and immunological patterns of post-Covid pathogenesis in patients with T2D debuts with different body mass index (BMI), which potentially determines the choice of a therapeutic strategy in this category of patients. Despite the large number of publications devoted to the combination of COVID-19 and T2D, these studies were mostly performed in T2D patients with different disease duration. At the same time, published data on the leukocyte composition, the inflammation index NLR (the ratio of the absolute number of neutrophils to the absolute number of lymphocytes) in the PC in patients with the debut of T2D in the post-Covid period are extremely limited and contradictory. There is almost no information on the relationship between systemic inflammation markers and BMI indicators in patients with newly diagnosed T2D in the post-Covid period. Thus, the main **aim** of the work was to study the total number of leukocytes, the leukocyte composition of PC and the index of inflammation of the NLR in patients with newly diagnosed T2D with different BMI against the background of the fall ill with covid. **Results.** The study involved 98 patients with T2D debut within 3 months after the previous coronavirus disease, with different BMI, and 94 patients with T2D debut with different BMI with the manifestation of the disease in the pre-pandemic period. The comparison groups consisted of 93 normoglycemic people after the previous coronavirus disease with different BMI and 88 normoglycemic people with different BMI without a history of covid. It was found that patients

with the debut of T2D with different BMI in post-covid compared to patients with newly diagnosed T2D with different BMI in pre-covid period are characterized by significant leukocytosis (an increase in the total number of leukocytes by almost 1.5 times, $p < 0.001$), neutrophilosis (an increase in absolute number of neutrophils by almost 2 times, $p < 0.001$), monocytosis (an increase in the absolute number of monocytes by almost 2 times, $p < 0.001$), lymphocytopenia (a decrease in the relative number of lymphocytes by almost 2 times, $p < 0.001$) and an increase in the inflammation index of the NLR by more than 2 times ($p < 0.001$), which indicates a cumulative increase in the level of systemic inflammation in patients with T2D debut after coronavirus disease. In order to more accurately determine the effect of BMI values in patients with T2D debut with different BMI in the post-covid period on the degree of changes in the leukocyte composition of the blood, the groups of patients with the debut of T2D in the pre- and post-Covid periods were divided into four subgroups depending on the BMI values: 1) with a normal BMI ($< 25.5 \text{ kg/m}^2$); 2) BMI from 25.5 to 29.9 kg/m^2 ; 3) BMI from 30 to 34.5 kg/m^2 ; 4) BMI $> 35.0 \text{ kg/m}^2$. It was established that progressive, depending on the BMI values, leukocytosis, neutrophilosis, monocytosis, lymphocytopenia and increase in the NLR index were characteristic of the entire cohort of patients with the debut of T2D in post-covid compared to patients with the newly diagnosed T2D in pre-covid, in whom leukocytosis, neutrophilosis, monocytosis and an increase in the NLR index were observed only in patients with newly diagnosed T2D with a BMI $> 30.0 \text{ kg/m}^2$, and relative lymphocytopenia ($p < 0.001$) was characteristic only in patients with T2D in the pre-Covid period with a BMI $> 35.0 \text{ kg/m}^2$. Similar changes in leukocyte composition, which were found in patients with T2D debut with different BMI in post-covid, but less significant, were also observed in normoglycemic people with different BMI in post-covid and were completely absent in normoglycemic people with different BMI in pre-covid, which indicates the key importance of altered post-coronavirus state of immunity in the pathogenesis of T2D debut in patients with different BMI after coronavirus disease. **Conclusions.** Changes in the leukocyte composition, namely the level of leukocytosis, neutrophilosis, monocytosis, lymphocytopenia and the values of the NLR index in patients with T2D debut depend not only on BMI values, but are also due to the systemic inflammatory state of the post-covide background, which strengthens the basis for T2D debut. The changes in the leukocyte composition that we identified in patients with T2D debut with different BMI in the post-covid period explain the two-way relationship between T2D and the coronavirus disease and determine the strategic choice of further pathogenetic therapy for this category of patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, coronavirus disease, body mass index, immunity, leukocyte composition of the blood, ratio of neutrophils to lymphocytes.

Для цитування: Попова ВВ, Гетьман НВ, Лабанець ЯІ, Куліковська ГВ, Фурманова ОВ. Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду. Ендокринологія. 2024;29(3):269-282. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269.

Огляди

Адреса для листування: Попова Вікторія Василівна, popovavv27@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Попова Вікторія Василівна, д-рка мед. наук, завідувачка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Гетьман Наталія Владиславівна, аспірантка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0003-2861-0791; Лабанець Яна Ігорівна, аспірантка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0002-0729-4200; Куліковська Ганна Володимирівна, молодш. наук. співроб. відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0001-1060-0574; Фурманова Ольга Валентинівна, наук. співроб. відділу профілактичної діабетології, головний лікар клініки, ORCID 0000-0002-9414-7761.

Особистий внесок: Попова В.В. – керівництво роботою, редагування статті та переклад резюме; Куліковська Г.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Фурманова О.В. – аналіз літературних джерел, написання, оформлення.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізувати та впровадити діагностичні, терапевтичні та профілактичні алгоритми надання медичної допомоги хворим із цукровим діабетом на тлі системних стрес-індукованих порушень ендокринної та імунної системи, зумовлених воєнними діями» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0123U100933).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 27.09.2024 р.; перероблена 10.10.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Popova VV, Hetman NV, Labanets YaI, Kulikovska HV, Furmanova OV. Leukocyte blood composition and inflammation index of the NLR (the ratio of neutrophils to lymphocytes) in pa-

tients with newly diagnosed type 2 diabetes with different body mass index against the background of post-Covid. *Endokrynologia*. 2024;29(3):269-282. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269.

Correspondence address: Popova Victoria Vasylivna, popovavv27@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Popova Viktoriya Vasylivna, Dr Sci. (Medicine), Sciences, Head of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Hetman Nataliya Vladyslavivna, Postgraduate Student of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0003-2861-0791; Labanets Yana Ihorivna, Postgraduate Student of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0002-0729-4200; Kulikovska Hanna Volodymyrivna, Junior Researcher of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0001-1060-0574; Furmanova Olga Valentynivna, Researcher of the Department of Preventive Diabetology, Chief Physician of the Clinic, ORCID: 0000-0002-9414-7761.

Personal contribution: Popova V.V. — work management, analysis of literature sources, writing, design, editing of the article and abstract translation; Kulikovska H.V., Hetman N.V., Labanets Ya.I., Furmanova O.V. — analysis of literary sources, writing, design.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «To optimize and implement diagnostic, therapeutic and preventive algorithms for providing medical care to patients with diabetes against the background of systemic stress-induced disorders of the endocrine and immune systems caused by military operations» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0123U100933).

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received September 27, 2024; revised October 10, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.