

ISSN: 2713-0177 (Print)  
ISSN: 2713-0185 (Online)

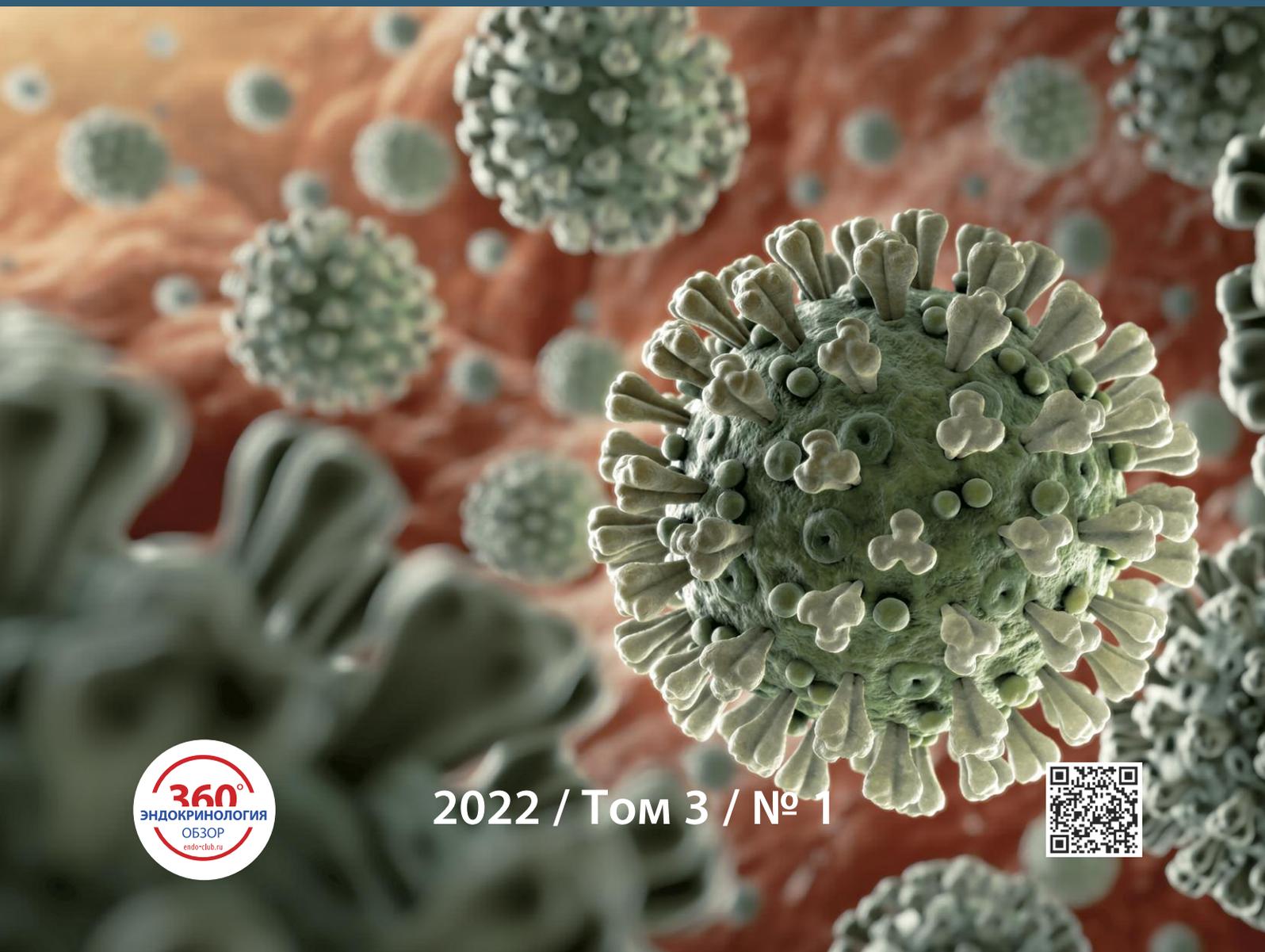
endo-club.ru

# FOCUS

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

### Коморбидность в эндокринологии



2022 / Том 3 / № 1



> Междисциплинарный подход к ведению пациентов с заболеваниями эндокринной системы

Расширение границ клинического мышления практикующих врачей (клинические случаи, разборы, задачи)

FOCUS.Эндокринология Статьи Видео Пациенты

О клубе Дайджесты Клинразбор Med-library Инфо

**важное**

1 минута

1 минута

1 минута

тип: ...

**Национальные особенности применения комбинированной терапии с использованием метформина и пероральных гипогликемических препаратов**

**Применение ингибиторов ДПП-4 для лечения сахарного диабета 2 типа: какой препарат выбрать и какого эффекта ждать**

**Новости** [Смотреть еще](#)

[Смотреть еще](#)

Онлайн-конференции  
Круглые столы  
Вебинары  
НМО

- виртуальная библиотека
- дайджесты статей из ведущих зарубежных журналов по эндокринологии
- межрегиональные консилиумы
- экспертные взгляды на проблемы современной эндокринологии

## ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!



Научный руководитель проекта:  
Татьяна Юльевна Демидова  
д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО  
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

***Уважаемые коллеги!***



Предлагаем вашему вниманию первый номер научно-практического журнала «Focus Эндокринология» 2022 г., посвященный коморбидности в эндокринологии. Неизвестное ранее мультисимптомное заболевание – новая коронавирусная инфекция 2019, оказала глобальное влияние на мировое здравоохранение благодаря способности вируса быстро распространяться и относительно высокому уровню смертности ввиду инфекции. Благодаря героическим усилиям ученых и клиницистов в условиях пандемии активно проводятся фундаментальные исследования, ставящие целью изучение основных патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития болезни, разрабатываются алгоритмы диагностики инфекции и меры ее профилактики, включая вакцинацию.

Многие органы и биологические системы вовлечены в патогенез инфекции SARS-CoV-2, не является исключением и эндокринная система. Метаболические и гормональные изме-

нения, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, ассоциированы с повышенным риском осложнений. Наши зарубежные коллеги отдельно выделяют «эндокринный фенотип» COVID-19, подчеркивая клиническую значимость мультисистемных нарушений.

В данном номере мы обсуждаем механизмы, лежащие в основе повышенного риска неблагоприятных исходов у пациентов с ожирением и COVID-19, так как известно, что у коморбидных пациентов с ожирением центральную роль в патологии играют нерегулируемая экспрессия адипокинов, хроническое воспаление, нарушение системной функции сосудистого эндотелия, которые являются также предикторами тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Мы коснемся актуальных вопросов, раскрывающих ассоциации COVID-19 с нарушениями функции щитовидной железы, менструального цикла, синдрома поликистозных яичников. Нельзя не отметить двунаправленную связь COVID-19 и сахарного диабета. Многочисленные исследования демонстрируют, что пациенты с сахарным диабетом имеют более высокую частоту госпитализации, пневмонии тяжелой степени тяжести и более высокий уровень смертности, в связи с чем мы обсуждаем возможности современной персонализированной сахароснижающей терапии, а также важность самоконтроля гликемии как равноценного компонента эффективного управления сахарным диабетом.

Как всегда, мы надеемся, что представленные в номере прикладные данные и обзорные статьи расширят уровень вашей информированности, будут полезны и интересны врачам-клиницистам, занимающимся лечением эндокринных больных.

*Главный редактор журнала,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой эндокринологии  
лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова*

*Т.Ю. Демидова*

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Демидова Татьяна Юльевна**, д-р мед. наук, проф.,  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
(Москва, Россия)

**Советник по управлению и развитию:**

Т.Л. Скоробогат

**Менеджеры по рекламе:**

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина

**Телефон по вопросам рекламы:** +7 (495) 926-29-83

**Адрес типографии:**

125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

**Периодичность:** 4 номера в год

**Общий тираж:** 10 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в  
сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78860 от 04.08.2020.

Каталог «Почта России» ПН183.

Учредители: Общество с ограниченной ответственностью  
«МЕДИАФОРМАТ», ИП Демидова Т.Ю.

Издатель: ООО «АЙКОНМЕД»

Адрес издателя: 125009, Москва, Козицкий переулок, 1-А,  
офис 46

E-mail: iconmedpharma@gmail.com

Сайт: endo-club.ru

Авторы, присылающие статьи для публикаций,  
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов  
и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,  
опубликованных в журнале, допускается только с письменного  
разрешения редакции.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и  
распространение данного производственно-практического  
издания допускаются

без размещения знака информационной продукции.

Все права защищены. 2022 г.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Акарачкова Елена Сергеевна**, д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО  
"Стресс под контролем"; Реабилитационный центр Rehaline (Москва, Россия)

**Аметов Александр Сергеевич**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская  
медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
(Москва, Россия)

**Анциферов Михаил Борисович**, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «Эндокринологический  
диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

**Базарбекова Римма Базарбековна**, д-р мед. наук, АГИУВ, проф., Казахский  
медицинский университет непрерывного образования (Нур-Султан,  
Республика Казахстан)

**Бардымова Татьяна Прокопьевна**, д-р мед. наук, проф., Иркутская государственная  
медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
(Иркутск, Россия)

**Воевода Михаил Иванович**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Научно-  
исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН  
(Новосибирск, Россия)

**Волкова Анна Ральфовна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Первый  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

**Волкова Наталья Ивановна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский  
государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия)

**Вагапова Гульнара Рифатовна**, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная  
медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

**Воробьев Сергей Владиславович**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский  
государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия)

**Галстян Гагик Радикович**, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
(Москва, Россия)

**Исмаилов Саид Ибрагимович**, д-р мед. наук, проф., Ташкентский педиатрический  
медицинский институт, (Ташкент, Республика Узбекистан)

**Карпов Юрий Александрович**, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный  
исследовательский центр кардиологии» (Москва, Россия)

**Киселева Татьяна Петровна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Уральский  
государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия)

**Кисляк Оксана Андреевна**, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

**Куницина Марина Алексеевна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Саратовский  
государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (Саратов, Россия)

**Мацкеплишвили Симон Теймуразович**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.,  
ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

**Мкртумян Ашот Мусаелович**, д-р мед. наук, проф., «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»  
(Москва, Россия)

**Моругова Татьяна Вячеславовна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Башкирский  
государственный медицинский университет» (Уфа, Россия)

**Никитин Игорь Геннадьевич**, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский  
национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,  
НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» (Москва, Россия)

**Ойноткинова Ольга Шонкоровна**, д-р мед. наук, проф.,  
ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНМУ  
им. Н.И. Пирогова», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» (Москва, Россия)

**Ряуткина Людмила Александровна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Новосибирский  
государственный медицинский университет» (Новосибирск, Россия)

**Суплотова Людмила Александровна**, д-р мед. наук, проф.,  
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» (Тюмень, Россия)

**Стронгин Леонид Григорьевич**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Приволжский  
исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород, Россия)

**Шамхалова Минара Шамхаловна**, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия)

**Шестакова Марина Владимировна**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф.,  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
(Москва, Россия)

**CHIEF EDITOR**

**Tatiana Yu. Demidova**, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Management and Development Adviser:**

T.L. Skorobogat

**Advertising Executives:**

T.A. Romanovskaya, S.Yu. Shulgina

**Ads Phone Number:** +7 (495) 926-29-83

**Printing House Address:**

125130, Moscow, Clare Cetkin, 28/2, 6

**Publication Frequency:** Quarterly

**Total Circulation:** 10,000 copies

The Journal is distributed free of charge.

The Journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Registration Certificate: EL No. FS77-78860 of August 4, 2020.  
Russian Post Catalogue subscription index PN183.

Founders: "MEDIAFORMAT" LLC, individual entrepreneur  
Demidova T.Yu.

Publisher: "ICONMED"

Publisher address: 125009, Moscow, Kozitsky Lane, 1-A, office 46

E-mail: iconmedpharma@gmail.com

Web-site: endo-club.ru

Authors submitting papers for publication must be familiar with the instructions for authors and the public license agreement.

Please check the con-med.ru website for details

Editors do not bear any responsibility for the content of advertisements.

The views expressed in the papers are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editors.

No part of the published materials may be copied or reproduced without the prior written consent of the editors.

Scientific and practical Journal for healthcare specialists. According to the guidelines by Roskomnadzor, this scientific and practical Journal may be issued and distributed as an unmarked information product.

All rights reserved. 2022.

**EDITORIAL BOARD**

**Elena S. Akarachkova**, D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control", Rehabilitation center Rehaline (Moscow, Russia)

**Alexander S. Ametov**, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Mikhail B. Antsiferov**, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow (Moscow, Russia)

**Rimma B. Bazarbekova**, D. Sci. (Med.), Prof., Kazakh Medical University of Continuing Education (Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan)

**Tatiana P. Bardymova**, D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)

**Mikhail I. Voevoda**, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

**Anna R. Volkova**, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University (St. Petersburg, Russia)

**Natalia I. Volkova**, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

**Gulnara R. Vagapova**, D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

**Sergey V. Vorobyev**, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

**Gagik R. Galstyan**, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center (Moscow, Russia)

**Said I. Ismailov**, D. Sci. (Med.), Prof., Tashkent pediatric medical institute (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

**Yury A. Karpov**, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

**Tatiana P. Kiseleva**, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

**Oksana A. Kislyak**, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Marina A. Kunitsina**, D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

**Simon T. Matskeplishvili**, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

**Ashot M. Mkrtumyan** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

**Tatiana V. Morugova**, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

**Igor G. Nikitin**, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center (Moscow, Russia)

**Olga Sh. Oinotkinova**, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical Center, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Olga D. Ostroumova**, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Lyudmila A. Ruyatkina**, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

**Lyudmila A. Suplotova**, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

**Leonid G. Strongin**, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

**Minara Sh. Shamkhalova**, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

**Marina V. Shestakova**, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

## СОДЕРЖАНИЕ

---

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Опыт применения новых противовирусных препаратов у коморбидных пациентов в условиях пандемии**

В.А. Петров, А.Л. Потапов, Т.И. Ледовская, А.В. Таганов

8

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**К вопросу о качестве костной ткани при сахарном диабете 1-го типа через призму лабораторных показателей костного метаболизма**

И.А. Вейцман, А.Д. Кузьмина, Н.С. Новикова, Ю.И. Савенков, Т.А. Лысенко

16

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Изменения щитовидной железы у больных с компенсированным аутоиммунным тиреоидитом после перенесенной COVID-19-инфекции**

В.О. Бондаренко, Т.Ю. Демидова, Е.В. Бондаренко

18

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Тиреотоксикоз как осложнение перенесенной новой коронавирусной инфекции**

В.Н. Ларина, А.А. Рыжих

24

### ОБЗОР

**Патогенетические механизмы нарушения функции щитовидной железы при COVID-19**

А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина, А.Т. Черникова, Ф.М. Радугин, А.А. Быстрова, Т.Л. Каронова

30

### ОБЗОР

**Ожирение в эпоху пандемии COVID-19: фактор неблагоприятного прогноза**

О.Е. Ирышкин, А.В. Таганов

36

### ОБЗОР

**Самоконтроль гликемии – мера профилактики гипогликемий**

Е.С. Мазуренко

43

### ОБЗОР

**Сахарный диабет и фибрилляция предсердий: опасный тандем**

С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, Н.Г. Бенделиани, И.М. Кузьмина

48

### ОБЗОР

**Метформин и COVID-19. Дюжина причин для назначения**

К.В. Овсянников

53

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Улучшение восприятия терапии препаратом Соликва СолоСтар® в сравнении со смешанным инсулином: исходы, сообщаемые пациентами, принявшими участие в исследовании SoliMix**

Т.Ю. Демидова, Е.А. Яновская

63

### ОБЗОР

**Влияние COVID-19 на менструальный цикл**

Т.Ю. Демидова, И.Д. Гурова, К.Г. Лобанова, Т.Н. Короткова

67

### ОБЗОР

**Синдром поликистозных яичников и риски заражения COVID-19 (реферат)**

74

---

## CONTENTS

---

### ORIGINAL RESEARCH

**Experience with the application of novel antiviral drugs in patients with comorbidities during the pandemic**

V.A. Petrov, A.L. Potapov, T.I. Ledovskaya, A.V. Taganov

8

### ORIGINAL RESEARCH

**To the question of the quality of bone tissue in type 1 diabetes mellitus through the prism of laboratory indicators of bone metabolism**

I.A. Veitsman, A.D. Kuzmina, N.S. Novikova, Y.I. Savenkov, T.A. Lysenko

16

### ORIGINAL RESEARCH

**Changes in the thyroid gland of patients with compensated autoimmune thyroiditis after recovery from COVID-19**

V.O. Bondarenko, T.Yu. Demidova, E.V. Bondarenko

18

### CLINICAL CASE

**Thyrotoxicosis as a complication of the past novel coronavirus infection**

V.N. Larina, A.A. Ryzhikh

24

### REVIEW

**Pathogenetic mechanisms of thyroid dysfunction in COVID-19**

A.A. Mikhailova, D.I. Lagutina, A.T. Chernikova, F.M. Radugin, A.A. Bystrova, T.L. Karonova

30

### REVIEW

**Obesity in the era of COVID-19 pandemic: factor of poor prognosis**

O.E. Iryshkin, A.V. Taganov

36

### REVIEW

**Self-monitoring of blood glucose is a measure for prevention of hypoglycemia**

E.S. Mazurenko

43

### REVIEW

**Diabetes mellitus and atrial fibrillation: a dangerous tandem**

S.R. Gilyarevsky, M.V. Golshmid, N.G. Bendeliani, I.M. Kuzmina

48

### REVIEW

**Metformin and COVID-19. A dozen reasons to prescribe**

K.V. Ovsyannikov

53

### ORIGINAL RESEARCH

**Improvement of adherence to therapy with Soliqua SoloStar® compared to premixed insulin: patient-reported outcomes (PROs) provided by the SoliMix study participants**

T.Yu. Demidova, E.A. Yanovskaya

63

### REVIEW

**An impact of COVID-19 on menstrual cycle**

T.Yu. Demidova, I.D. Gurova, K.G. Lobanova, T.N. Korotkova

67

### REVIEW

**Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship (abstract)**

74

---

# Опыт применения новых противовирусных препаратов у коморбидных пациентов в условиях пандемии

В.А. Петров<sup>1,2</sup>, А.Л. Потапов<sup>1</sup>, Т.И. Ледовская<sup>3</sup>, А.В. Таганов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>2</sup> Институт атомной энергетики ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ – филиал ФГАОУ ВПО НИЯУ МИФИ, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ФГБУЗ «Волгоградский медицинский клинический центр» ФМБА России, Волгоград, Россия;

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

vapetrov1959@mail.ru

## Аннотация

Молнупиравир является препаратом прямого этиотропного действия, способным подавлять РНК-вирусы, к которым относятся различные возбудители острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), включая COVID-19, грипп и др.

**Цель.** Оценка безопасности и переносимости препарата Эсперавир (молнупиравир) у взрослых пациентов с легким и среднетяжелым течением ОРВИ, имеющих хронические заболевания и находящихся на амбулаторном лечении.

**Материалы и методы.** Под наблюдением были 37 коморбидных пациентов – 21 (57%) мужчина и 16 (43%) женщин в возрасте от 18 до 57 лет, находившихся на амбулаторном лечении с симптомами ОРВИ, с подозрением на коронавирусную инфекцию по клинической картине или анализу эпидемиологического анамнеза и имеющих коморбидные заболевания. Оценивали безопасность и переносимость препарата Эсперавир (молнупиравир) по клинико-лабораторным критериям, а также по анкетированию с использованием протокола «COV19-QoL» для определения качества жизни и ее динамики до и после лечения. Наблюдение проведено в двух амбулаторно-поликлинических лечебных учреждениях в Московской и Волгоградской областях в период с февраля по апрель 2022 г. Пациенты, находясь на амбулаторном лечении, принимали Эсперавир по схеме: по 4 капсулы 200 мг или 2 раза в сутки (каждые 12 ч). Разовая доза составляла 800 мг. Суточная доза – 1600 мг. Продолжительность курса лечения – 5 сут.

**Результаты.** По результатам 5-дневного курса приема препарата Эсперавир (молнупиравир) регистрировали благоприятный профиль безопасности, положительную динамику, характеризовавшуюся купированием катарально-лихорадочного синдрома, а также исключением из схемы лечения жаропонижающих и нестероидных противовоспалительных препаратов после 3-го дня лечения у 26 (70%) пациентов. Все нежелательные явления носили легкий, транзиторный характер, не потребовали отмены препарата. В динамике наблюдения за пациентами выявлено статистически значимое изменение общего среднего балла качества жизни по опроснику «COV19-QoL», что свидетельствует об улучшении качества жизни. Терапия Эсперавиром (молнупиравир) позволяла предотвратить прогрессирование заболевания до более тяжелой формы и развитие угрожающих жизни состояний у таких пациентов.

**Заключение.** Терапия препаратом Эсперавир (молнупиравир) характеризовалась благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью у коморбидных пациентов. В условиях пандемии (при отрицательном ПЦР-тесте на COVID-19) применение Эсперавира (молнупиравира) является обоснованным для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы и минимизирует риск развития постковидного синдрома. Использование Эсперавира (молнупиравира) снижает нагрузку на систему здравоохранения и имеет хорошие перспективы в отношении широкого спектра ОРВИ, вызванных РНК-вирусами, а с учетом короткого курса лечения (5 дней) и высокой эффективности является обоснованным в клиническом и экономическом аспекте.

**Ключевые слова:** Эсперавир, молнупиравир, острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19.

**Для цитирования:** Петров В.А., Потапов А.Л., Ледовская Т.И., Таганов А.В. Опыт применения новых противовирусных препаратов у коморбидных пациентов в условиях пандемии. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 8–14. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.p012

## Experience with the application of novel antiviral drugs in patients with comorbidities during the pandemic

Vladimir A. Petrov<sup>1,2</sup>, Aleksandr L. Potapov<sup>1</sup>, Tatiana I. Ledovskaya<sup>3</sup>, Aleksei V. Taganov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Tsyba Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia;

<sup>2</sup> Institute of Atomic Energy of National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Volgograd Medical Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Volgograd, Russia;

<sup>4</sup> People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

vapetrov1959@mail.ru

## Abstract

Molnupiravir is a drug of direct (etiotropic) action capable of inhibiting RNA viruses including various causative agents of ARVI, including COVID-19, influenza, etc.

**Aim.** To assess safety and tolerability of Esperavir (molnupiravir) in adult patients with the mild to moderate ARVI, who had chronic disorders and received outpatient care.

**Materials and methods.** A total of 37 patients with comorbidities, 21 males (57%) and 16 (43%) females aged 18–57, were followed-up, who received outpatient care due to symptoms of ARVI, and had a suspected coronavirus infection based on the clinical manifestations or the epidemiological anamnestic data. The safety and tolerability of Esperavir (molnupiravir) were assessed based on the clinical and laboratory criteria and the survey conducted using the COV19-QoL protocol in order to define the quality of life and its dynamic changes before and after treatment. The patients were followed up in two outpatient clinics of the Moscow and Volgograd regions from February to April 2022. The patients who received outpatient care

took Esperavir in accordance with the following scheme: four 200-mg capsules or two times a day (every 12 hours). The single dose was 800 mg. The daily dose was 1600 mg. The duration of therapy was 5 days.

**Results.** Based on the results of the 5-day therapy with Esperavir (molnupiravir), a favorable safety profile was registered, together with the improvement characterized by jugulation of the catarrhal syndrome and fever, and by withdrawal of antipyretics and NSAIDs after the 3rd day of treatment in 26 patients (70%). All the adverse events were mild, transient, and did not require discontinuation of the drug. The patients' follow-up revealed significant changes in the general point average COV19-QoL score for the quality of life indicating the life quality improvement. Therapy with Esperavir (molnupiravir) made it possible to prevent the disease progression to severe forms and the development of life-threatening conditions in such patients.

**Conclusion.** In patients with comorbidities, therapy with Esperavir (molnupiravir) was characterized by favorable safety profile and good tolerability. The use of Esperavir (molnupiravir) during the pandemic (in patients with negative PCR test results for COVID-19) is reasonable for prevention of the disease progression to more severe forms and minimizes the risk of the post-COVID syndrome. The use of Esperavir (molnupiravir) reduces the burden on the health system, it has a broad perspective with regard to the wide range of ARVIs caused by RNA viruses, and, taking into account the short treatment course (5 days) and high efficacy, is reasonable in relation to both clinical and economic aspects.

**Key words:** Esperavir, molnupiravir, acute respiratory viral infections, COVID-19.

**For citation:** Petrov V.A., Potapov A.L., Ledovskaya T.I., Taganov A.V. Experience with the application of novel antiviral drugs in patients with comorbidities during the pandemic. *FOCUS Endocrinology*. 2022; 1: 8–14. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.p012

В России в начале XXI в. до пандемии COVID-19 ежегодно заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом регистрировались более чем у 30 млн человек (это до 15% трудоспособного населения). По статистическим данным, ОРВИ, включая грипп и COVID-19, являются наиболее часто встречающимися инфекционными заболеваниями, на долю которых приходится до 90% всех инфекционных заболеваний. По данным Роспотребнадзора, ОРВИ продолжают удерживать лидерство в структуре инфекционной заболеваемости человека, и, в первую очередь, вследствие пандемии COVID-19 и сезонных подъемов ОРВИ [1, 2].

Сезонные респираторные инфекции, протекающие на фоне пандемии COVID-19, создают проблемы, которые обусловлены постоянной циркуляцией широкого спектра возбудителей (в частности, РНК-вирусов), высокой контагиозностью, трансмиссивностью, происходящей на фоне недостаточного уровня охвата вакцинопрофилактикой, что требует принятия оптимального решения [2].

Разработка и использование новых противовирусных препаратов не всегда позволяют кардинально решить проблему, так как некоторые из них оказываются малоэффективными в связи с высокой частотой мутаций вируса SARS-CoV-2. Доля коронавирусов до пандемии была сопоставима с вирусом гриппа в общей структуре респираторных вирусов и составляла около 15% от всех ОРВИ. Среди данного семейства выделяют несколько групп инфекционных агентов, вызванных  $\beta$ -коронавирусами (MERS-CoV, SARS-CoV), представляющих наибольшую опасность для человека. В настоящее время человечество столкнулось с пандемией COVID-19, вызванной новым коронавирусом – SARS-CoV-2, который уже насчитывает 13 серовариантов, включая «свежий» вариант – омикрон. В начале апреля 2022 г. зафиксированы крупнейшая с начала пандемии вспышка в Китае, подъемы заболеваемости в США, Европе и Африке, которые связаны с новой линией мутировавшего SARS-CoV-2 – стелс-омикрон. Омикрон имеет больше мутаций, чем другие штаммы, что позволяет ему быть более трансмиссивным и способным уклоняться от защиты иммунной системы и вакцин [3].

«После нескольких недель глобального снижения заболеваемости число зарегистрированных случаев COVID-19

снова растет во всем мире, особенно в некоторых частях Азии», – заявил журналистам в Женеве Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Тедрос Гебрейесус. По его словам, в начале марта 2022 г. зафиксирован восьмипроцентный рост выявления случаев COVID-19 – более 11 млн положительных тестов [4].

Экспресс-тесты при первичном обращении не вносят ясности из-за частых ложноотрицательных результатов. Анализ данных литературы по изменчивости SARS-CoV-2 показал, что вирус научился «уходить» от иммунного ответа и давал нетипичные ответы при иммуноферментном анализе: первыми появлялись иммуноглобулины (Ig) класса G и только потом M [5].

Коронавирусная инфекция как системное заболевание имеет дальнейшее развитие в виде постковидного синдрома, или «долгого» ковида. Варианты мутаций влекут за собой и изменения в клинической картине заболевания, и подчас COVID-19 может имитировать симптоматику сезонных ОРВИ и гриппа. Установлено, что значительная часть пациентов могут переносить COVID-19 субклинически, что представляет угрозу в эпидемиологическом аспекте. Схожесть и полиморфизм клинических проявлений, риск развития тяжелых инфекционных и постинфекционных поражений органов и систем диктуют необходимость поиска новых противовирусных препаратов [6, 7].

Препарат молнупиравир первоначально был разработан для лечения гриппа в Университете Эмори, США. Однако этот препарат также продемонстрировал активность в отношении различных вирусов, включая SARS-CoV-2. Таргетные противовирусные молекулы влияют на РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) и оказывают терминирующее действие не только на SARS-CoV-2 и вирус гриппа, но и на другие РНК-вирусы. Аналоги нуклеозидов (адениновые, гуаниновые производные) влияют на активность РНК-зависимой РНК-полимеразы, блокируя синтез вирусной цепи РНК для широкого спектра РНК-вирусов, включая SARS-CoV-2 [8, 9].

Молнупиравир (МК-4482, EIDD-2801) ингибирует распространение SARS-CoV-2, вызывая критический мутагенез путем внесения «ошибок» в вирусный геном. Основной мишенью является РНК-зависимая РНК-полимераза

(RdRp), влияя на которую нарушается «правильная» репликация и транскрипция генома коронавируса. Молнупиравир индуцирует мутагенез РНК SARS-CoV-2 путем образования стабильных пар оснований М-Г и М-А в активном сайте RdRp [10].

Препарат резистентен к корректирующей экзорибонуклеазе, кодируемой коронавирусами, в отличие от противовирусных «классических» аналогов нуклеозидов (фторурацил, рибавирин), что позволяет рассматривать его как перспективный препарат не только в отношении SARS-CoV-2, но и других РНК-вирусов. На основании полученных данных о молекулярной основе ингибирования молнупиравира раскрывается механизм летального мутагенеза, который в дальнейшем может позволить приступить к разработке соответствующих ингибиторов [11].

Молнупиравир представляет собой неактивную форму лекарства на основе изопропилового эфира  $\beta$ -D-N4-гидроксицитидина (NHC), описан как мощный ингибитор вируса гепатита мышей (MHV), респираторно-синцитиального вируса (RSV), вирусов гриппа А и В и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [12].

Два двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых (DBRPC) исследования фазы I молнупиравира показали, что суточная доза (1600 мг) безопасна и переносима без каких-либо серьезных побочных эффектов до 5,5 дня. Одно исследование фазы II DBRPC показало значительно более низкое время до клиренса (отрицательность РНК) с молнупиравиром 800 мг два раза в день по сравнению с плацебо (значение  $p$  log-rank=0,013), при легком и умеренном COVID-19 показал значительное снижение риска госпитализации или смерти на 50% ( $p=0,0012$ ). Молнупиравир является первым пероральным противовирусным препаратом, который демонстрирует значительную пользу в снижении госпитализации или смертности при легкой форме COVID-19 и может стать важным оружием в борьбе с SARS-CoV-2 [13].

В исследовании W. Fischer и соавт. (2022 г.) среди 202 участников выделение вируса было значительно ниже у получавших 800 мг молнупиравира (1,9%) по сравнению с плацебо (16,7%) на 3-й день ( $p=0,02$ ). На 5-й день вирус не был выделен у пациентов, получавших 400 или 800 мг молнупиравира, по сравнению с 11,1% тех, кто получал плацебо ( $p=0,03$ ). Время до клиренса вирусной РНК было уменьшено, и большая доля в целом достигла клиренса у участников, получавших 800 мг молнупиравира по сравнению с плацебо ( $p=0,01$ ). Молнупиравир хорошо переносился с одинаковым незначительным количеством нежелательных явлений во всех группах [14].

В феврале 2022 г. Минздрав России зарегистрировал новый препарат для лечения COVID-19 – Эсперавир. В его основе – действующее вещество молнупиравир. Результаты проведенного клинического исследования препарата Эсперавир (молнупиравир) доказали его превосходство над стандартной терапией у пациентов с COVID-19: высокий профиль безопасности; отсутствие серьезных нежелательных явлений; улучшение клинического статуса наступает в 2 раза быстрее (после 5 дней терапии);

снижение риска госпитализации и ухудшения состояния; достижение значения 0 по категориальной шкале ВОЗ у 42% (после 5 дней терапии), элиминация вируса у 9 из 10 пациентов после 5 дней терапии, к 10-му дню – у 100%; значимое улучшение клинических симптомов после 5 дней терапии [15].

По прошествии 2 лет пандемии исследователи многих стран заявили, что ПЦР-метод, используемый для выявления РНК коронавируса, дает высокий процент ложноотрицательных результатов. Это следует учитывать при масштабном скрининге во время эпидемического подъема ОРВИ. При постановке диагноза следует прежде всего сопоставлять симптомы и характер поражения легких, однако скудность клинических проявлений или бессимптомная болезнь может способствовать ошибочному диагнозу и привести к осложнениям в постковидном периоде [16, 17].

Под нашим наблюдением находились 37 взрослых коморбидных пациентов – 21 (57%) мужчина и 16 (43%) женщин в возрасте от 18 до 57 лет включительно, обратившихся в поликлинику с симптомами ОРВИ легкой и среднетяжелой степени, с подозрением на коронавирусную инфекцию по клинической картине или анализу эпидемиологического анамнеза, имеющих хронические заболевания органов и систем (итоговый диагноз ОРВИ). Оценивались безопасность и переносимость препарата Эсперавир (молнупиравир) в группе наблюдения по клинико-лабораторным критериям, а также по анкетированию с использованием протокола «COV19-QoL» для определения качества жизни и ее динамики до и после лечения. Наблюдение проведено на базе двух амбулаторно-поликлинических лечебных учреждений в Московской и Волгоградской областях в феврале – апреле 2022 г.

Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением в группу наблюдения не превышал 36 ч. Установленный диагноз острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей (J00-J06) с другими респираторными проявлениями (J10.1; J11.2) легкого и среднетяжелого течения исследуемым ставился на основании отрицательного результата экспресс-теста на COVID-19, наличия как минимум двух из общих симптомов ОРВИ с другими респираторными проявлениями (ринорея, заложенность носа, боль в горле, кашель, чиханье, головная боль, боль в горле). Степень тяжести заболевания определялась согласно Клиническим рекомендациям «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (утв. Минздравом России) [16].

В наблюдении критериями исключения были: повышенная чувствительность к препарату молнупиравир и/или другим компонентам исследуемого препарата, беременность или планирование беременности, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). У пациентов с нарушением функции печени проводили контроль биохимических показателей крови.

Все исследуемые пациенты имели одно или несколько сопутствующих хронических заболеваний (вне обостре-

**Таблица 1. Коморбидность у пациентов, получавших лечение препаратом Эсперавир (молнупиравир), n=37**  
*Table 1. Comorbidities in patients who received Esperavir (molnupiravir), n=37*

Коморбидность	n	%
СД 2	21	57
ОЖ 1-й степени	26	70
АГ 1–2-й степени	28	76
НАЖБП	11	30
СД 2+АГ 1–2-й степени	14	38
АГ 1–2-й степени + ОЖ	19	51

ния), подтвержденных в учетном медицинском документе – карте медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях взрослому населению (Учетная форма №025/у). Коморбидные пациенты имели следующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа (СД 2), ожирение (ОЖ) 1-й степени, артериальную гипертензию (АГ) 1–2-й степени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). По частоте встречаемости сопутствующих заболеваний: СД 2 – 21 (57%) пациент, ОЖ 1-й степени (индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>) – 26 (70%) пациентов, АГ 1–2-й степени – 28 (76%) пациентов, НАЖБП – 11 (30%) пациентов, также по два сопутствующих заболевания имели 14 (38%) пациентов – СД 2+АГ и 19 (51%) – АГ+ОЖ (табл. 1).

Таким образом, в наблюдение были включены пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями, ухудшающими прогноз, с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний. В период лечения всем пациентам рекомендовано использовать эффективные методы контрацепции.

Особые указания касались назначения лекарственного препарата Эсперавир женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2 лет), необходимо было подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо было провести после окончания приема лекарственного препарата.

Женщинам, способным к деторождению, в полной мере объясняли риски и тщательно инструктировали их по использованию эффективных методов контрацепции во время приема препарата и в течение 4 дней после его окончания. При предположении о возможном наступлении беременности необходимо было незамедлительно сообщить врачу. В исследовании не было зарегистрировано пациентов с вышеуказанными ограничениями (ретроспективно).

Пациенты, находясь на амбулаторном лечении, принимали Эсперавир по схеме: по 4 капсулы 200 мг или 2 раза в сутки (каждые 12 ч). Разовая доза составляла 800 мг. Суточная доза – 1600 мг. Продолжительность курса лечения – 5 сут. Лекарственный препарат Эсперавир принимался внутрь независимо от приема пищи. Капсулы проглатывали целиком, не вскрывая, не измельчая и не разжевывая их, запивая достаточным количеством жидкости (например, стакан воды).

Кроме того, пациенты получали симптоматическую терапию, включая жаропонижающие, болеутоляющие препараты, согласно Клиническим рекомендациям «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (утв. Минздравом России).

Обследование больных проводили до лечения, на 3 и 5-й день терапии и после окончания терапии по общепринятым клиническим, лабораторным (клинический и биохимический анализы крови) и инструментальным методам. В день исследования, до назначения терапии проводили забор биологического материала (мазок из рото- и носоглотки) на выявление антигенов коронавируса SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа – ИХА (экспресс-тестирование) производства компании Beijing Lepu Medical Technology Co., Ltd. Специфическая терапия могла быть назначена пациентам до получения результатов этого анализа. Через 14 дней после лечения исследуемым пациентам проводили качественный тест (обнаружено/не обнаружено) на наличие в цельной крови антител (IgM и IgG) против коронавируса SARS-CoV-2 и гриппа методом ИХА (экспресс-тестирование).

С учетом клиническо-эпидемиологических факторов и коморбидности пациентов оперативно в первые 36 ч заболевания назначена этиотропная терапия Эсперавиром (молнупиравиром), которая направлена на предотвращение возможных тяжелых проявлений болезни и минимизацию поражений различных органов и систем в постковидном периоде.

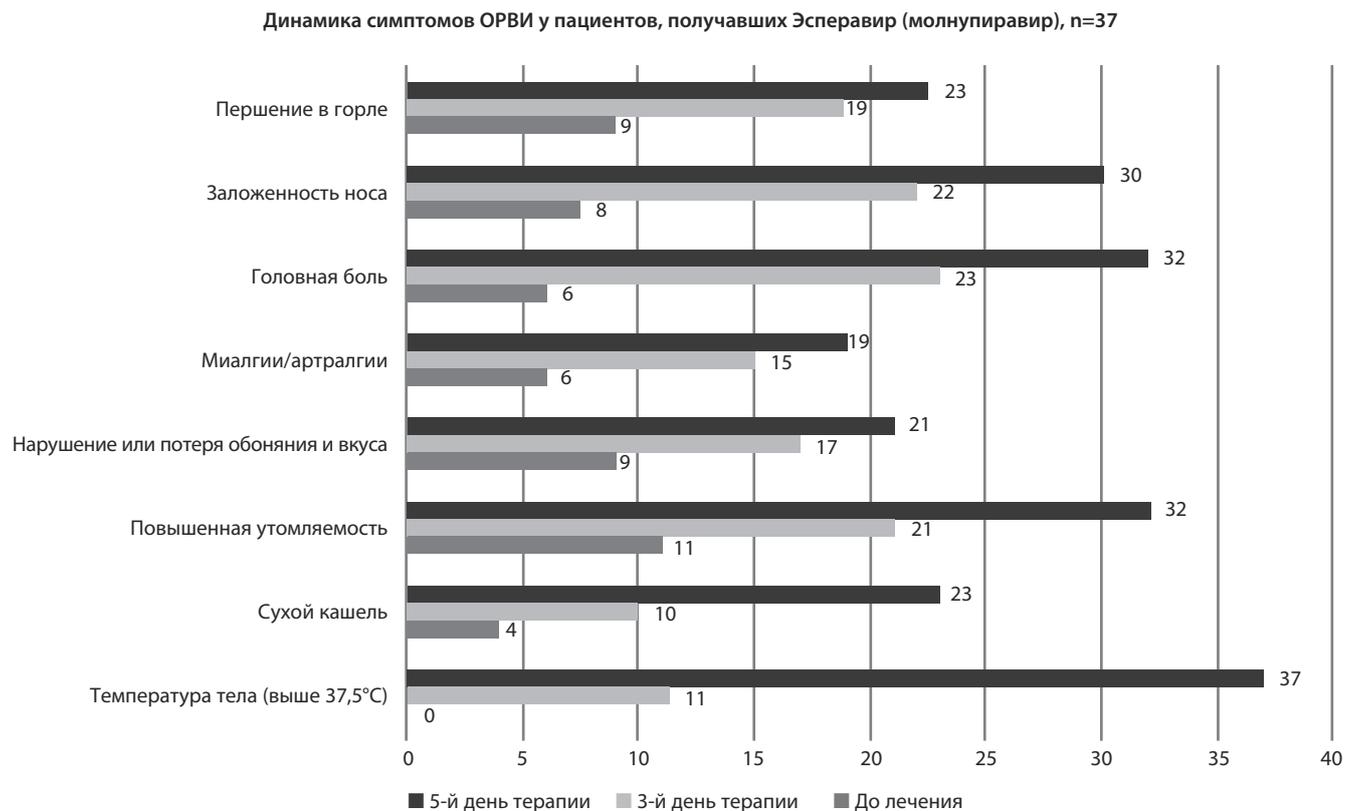
У исследуемых при обращении регистрировали такие симптомы, как повышение температуры тела – у 37 (100%), головная боль – 32 (86,5%), першение в горле – 23 (60,9%), сухой кашель – 23 (62,2%), повышенная утомляемость – 32 (86,5%), нарушение обоняния и/или вкуса – 21 (56,8%), артралгии и миалгии – 19 (51,4%), заложенность носа – 30 (81,1%); рис. 1.

Длительность течения заболевания, сопровождающегося лихорадкой и описанными симптомами, оценена в днях и количеством пациентов в период исследования. Применение Эсперавира (молнупиравира) позволило добиться положительной динамики, характеризовавшейся купированием катарально-лихорадочного синдрома, а также исключить из схемы лечения жаропонижающие и нестероидные противовоспалительные препараты после 3-го дня лечения у 26 (70%) пациентов.

Ускорение клинического улучшения и сокращение времени выздоровления свидетельствуют о фармакоэкономических преимуществах (снижение нагрузки на систему здравоохранения) при использовании препарата Эсперавир (молнупиравир) у коморбидных пациентов.

Коморбидность связана с более высокими показателями смертности, инвалидности, с побочными эффектами лечения, а также с более низким качеством жизни. По результатам нашего наблюдения у коморбидных пациентов терапия Эсперавиром (молнупиравиром) характеризовалась благоприятным профилем безопасности. По оценке врачей, у пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата.

Рис. 1. Частота встречаемости симптомов ОРВИ у пациентов, получающих Эсперавир (молнупиравир).  
 Fig. 1. Prevalence of ARVI symptoms in patients who receive Esperavir (molnupiravir).



Нежелательные реакции или явления в группе наблюдения: диарея – 2 (5,4%) пациента, тошнота – у 1 (2,7%) пациента, дискомфорт в эпигастральной области – у 4 (10%) пациентов, незначительное повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и других печеночных ферментов наблюдали у 7 (18%) пациентов не более двух верхних границ нормы. После окончания терапии была отмечена нормализация значений. Отмены препарата и медикаментозной коррекции не потребовалось. Все нежелательные явления носили легкий характер, завершились в рамках оцениваемого периода без последствий и не потребовали отмены препарата.

В ходе проведения исследования у пациентов, получавших терапию представленным препаратом, наблюдались положительная динамика вплоть до нормализации, снижение уровня таких маркеров воспаления, как скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и D-димер. Содержание D-димера в крови у пациентов в ходе наблюдения статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) снижалось к 14-му дню – от 4,21 мг/л (до лечения/среднее значение), до 1,82 мг/л (после лечения, 14-й день). Установлено значимое снижение С-реактивного белка (до лечения/среднее значение) – 72,72 мг/л, к 5-му дню регистрировали снижение до 21,4 мг/л ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, терапия не оказала негативного влияния на лабораторные показатели (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагуло-

грамма), что свидетельствует о безопасности проводимой терапии у коморбидных пациентов.

Негативного влияния на показатели жизненно важных функций: артериального давления, частоты сердечных сокращений, отклонений от нормы показателей электрокардиограммы – также не наблюдалось.

В группе наблюдения проводилось анкетирование по протоколу «COV19-QoL» для определения качества жизни и ее динамики до и после лечения (табл. 2).

В динамике наблюдения за пациентами выявлено статистически значимое изменение общего среднего балла качества жизни по опроснику «COV19-QoL» ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об улучшении качества жизни. Общее значение «COV19-QoL» в выборке (до лечения) указывает на умеренный уровень негативного воздействия заболевания на качество жизни ( $M=3,05$ ), в то время как после лечения пациенты ощущали это влияние в сравнительно меньшей степени ( $M=2,56$ ). При этом произошло снижение количества баллов по каждому вопросу опросника «COV19-QoL», т.е. наблюдался регресс по всей шкале «COV19-QoL», по всем категориям вопросов при сравнении результатов до/после лечения. Наибольшая динамика в контексте повышения качества жизни регистрировалась при ответе на вопрос: «Я думаю, что мое психическое здоровье ухудшилось».

Таким образом, терапия препаратом Эсперавир (молнупиравир) характеризуется предсказуемым благоприятным профилем безопасности у пациентов, имеющих

Таблица 2. Средние арифметические общие баллы по протоколу «COV19-QoL» [18] до и после лечения (5-й день) у 37 пациентов  
 Table 2. Overall COV19-QoL mean scores [18] obtained before and after treatment (day 5) for 37 patients

Протокол «COV19-QoL»	M±m до лечения	M±m после лечения	Отклонение M1/M2, % (до/после)
1. Я считаю, что у меня качество жизни сейчас ниже, чем раньше	3,05	2,59	-15,1
2. Я думаю, что мое психическое здоровье ухудшилось	3,29	2,78	-15,5
3. Я думаю, что мое физическое здоровье может ухудшиться	3,15	2,45	-22,2
4. Я чувствую себя более напряженным, чем раньше	3,08	2,68	-13,0
5. Я чувствую себя более подавленным, чем раньше	2,86	2,46	-14,0
6. Я чувствую, что моя личная безопасность находится под угрозой	2,91	2,43	-16,5
Средний общий балл	3,05	2,56	-16,1

Примечание. M – среднее арифметическое значение, M1/M2 – отношение M±m до лечения/M±m после лечения (в процентном соотношении).

статус коморбидности. Наблюдение показало, что терапия молнупиравиром позволяла предотвратить прогрессирование заболевания до более тяжелой формы и развитие угрожающих жизни состояний у таких пациентов.

Учитывая эти данные, после окончания лечения через 14 дней пациентам были определены антитела (IgM и IgG) в отношении COVID-19 и гриппа с помощью экспресс-тестов ИХА. Согласно описанию использованного теста, в ходе исследования устанавливалась качественная характеристика – наличие или отсутствие антител.

Из 37 исследуемых пациентов с установленным диагнозом ОРВИ при отрицательном результате ПЦР-теста на COVID-19 имели суммарные антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2 4 (8,1%) пациента, только IgG – 26 (70,2%) человек. У 6 (16,2%) пациентов обнаружены антитела IgG к вирусу гриппа.

У пациентов с выявленными антителами класса G к SARS-CoV-2 провели дополнительный количественный ИФА-тест с указанием уровня антител в единицах BAU (BAU – binding antibody units – единицы связывающих антител) – единицы, принятые первым международным стандартом ВОЗ. Использовали рекомендуемую ВОЗ шкалу: от 0 до 10 BAU/мл – результат считать отрицательным, антител практически нет; при 80–149,9 BAU/мл – вируснейтрализующий эффект сохраняется только в 50% образцах проб; при 150 BAU/мл и более все образцы обладали вируснейтрализующим эффектом; 500 BAU/мл и выше = выработан максимальный уровень антител, вируснейтрализующий эффект ярко выражен. У 31 (83,7%) пациента обнаружены титры антител (COVID-19) в количестве: IgG>10 BAU/мл – у 12 (32,4%) пациентов, IgG >150 BAU/мл – у 17 (45,9%) пациентов, 500 BAU/мл и выше обнаружено не было.

Полученные результаты доказывают целесообразность назначения препарата Эсперавир (молнупиравир) при ОРВИ даже при отсутствии положительного ПЦР-теста с учетом эпидемиологической обстановки, клинического статуса пациента, особенно коморбидных состоя-

ний, а также оценки «польза терапии/риск развития» или утяжеления состояния и минимизации проявлений в постковидном периоде. С высокой долей вероятности можно предположить, что под общей маской ОРВИ мог протекать как COVID-19, так и сезонный грипп. Выбор терапии был оправдан по причине эффективного влияния Эсперавира (молнупиравира) на все штаммы SARS-CoV-2 и другие РНК-вирусы (вирус гриппа).

## Выводы

1. В условиях пандемии (при отрицательном ПЦР-тесте на COVID-19) у пациентов с коморбидными заболеваниями и имеющих клиническую картину, характерную для новой коронавирусной инфекции и ОРВИ, применение Эсперавира (молнупиравира) является обоснованным для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы, минимизирует риск развития постковидного синдрома.

2. Применение Эсперавира (молнупиравира) позволяет добиться положительной динамики у коморбидных пациентов с ОРВИ и приводит к быстрому регрессу лихорадочно-катарального синдрома, нормализации температуры тела после 3 дней приема у 70% пациентов.

3. Эсперавир (молнупиравир) показал высокую эффективность и хорошую переносимость по клинико-лабораторным критериям. Все нежелательные явления носили легкий характер, не потребовали отмены препарата и медикаментозной коррекции.

4. Использование молнупиравира снижает нагрузку на систему здравоохранения, имеет хорошие перспективы в отношении широкого спектра ОРВИ, вызванных РНК-вирусами (включая грипп), а с учетом короткого курса лечения (5 дней) и высокой эффективности является обоснованным в клиническом и экономическом аспекте.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Conflict of interests.* The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, А.Л. Чернышев, Г.Л. Осипова, М.В. Самсонова. НИИ пульмонологии ФМБА России. Пульмонология. 2015; 5:11–9
2. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news>
3. Малинникова Е.Ю. Журнал Терапия [Malinnikova E.Yu. Zhurnal Terapiia (in Russian)].
4. URL: <https://news.un.org/ru/story/2022/03/1420022>
5. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* 2021; 49 (1): 21–9. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.07.011
6. McArthur L, Sakthivel D, Ataie R et al. Review of Burden, Clinical Definitions, and Management of COVID-19 Cases. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103 (2): 625–38. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0564. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32618260; PMCID: PMC7410412.
7. Никифоров В.В., Орлова Н.В., Ломайчиков В.В. Острые респираторные вирусные инфекции в пандемию COVID-19 в практике врача поликлиники. *Медицинский алфавит*. 2021; 1 (11): 29–33. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-11-29-33 [Nikiforov V.V., Orlova N.V., Lomaichikov V.V. Ostrye respiratornye virusnye infektsii v pandemii COVID-19 v praktike vracha polikliniki. *Meditinskii alfavit*. 2021; 1 (11): 29–33. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-11-29-33 (in Russian)].
8. Грановская М.В., Заславская К.Я., Балькова Л.А., Пушкарь Д.Ю. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Арепливи́р (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020; 9 (3): 10–7. Приложение. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17 [Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., Balykova L.A., Pushkar' D.Yu. COVID-19: nabor simptomov ili sistemnaia patologiya? Klinicheskaya leksiia. Chast' 2. Areplivir (favipiravir) v terapii patsientov s koronavirusnoi infektsiei: predposylki dlia naznacheniia i pervye rezul'taty ispol'zovaniia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniia, obuchenie*. 2020; 9 (3): 10–7. Prilozhenie. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17 (in Russian)].
9. Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB et al. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules* 2021; 26 (19): 5795. DOI: 10.3390/molecules26195795. PMID: 34641339; PMCID: PMC8510125.
10. Kocic G, Hillen HS, Tegunov D et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 279. DOI: 10.1038/s41467-020-20542-0. PMID: 33436624; PMCID: PMC7804290.
11. Hall MD, Anderson JM, Anderson A et al. Report of the National Institutes of Health SARS-CoV-2 Antiviral Therapeutics Summit. *J Infect Dis*. 2021; 224 (Suppl. 1): S1–S21. DOI: 10.1093/infdis/jiab305. PMID: 34111271; PMCID: PMC8280938.
12. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature* 2021; 591 (7850): 451–7. DOI: 10.1038/s41586-021-03312-w. PMID: 33561864; PMCID: PMC7979515.
13. Singh AK, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15 (6): 102329. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102329. PMID: 34742052; PMCID: PMC8556684.
14. Fischer W, Eron JJ, Holman W et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Jun 17: 2021.06.17.21258639. DOI: 10.1101/2021.06.17.21258639. Update in: *Sci Transl Med* 2022; 14 (628): eabl7430. PMID: 34159342; PMCID: PMC8219109.
15. Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата JCB00101 (Эсперавир МНН: молнупиравир), капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции. 2022 г. [Otkrytoe dvukhetapnoe mnogotsentrovoe issledovanie po otsenke osnovnykh farmakokineticheskikh parametrov, bezopasnosti, a takzhe effektivnosti v otnoshenii COVID-19 lekarstvennogo preparata JCB00101 (Esperavir MNN: molnupiravir), kapsuly (OOO "PROMOMED RUS", Rossiia) u vzrosloi populatsii. 2022 g. (in Russian)].
16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия №15 от 22.02.2022 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiia №15 ot 22.02.2022 (in Russian)].
17. Munblit D, Nekliudov NA, Bugaeva P et al. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2021; 73 (1): 1–11.
18. Repišti S, Jovanović N, Russo M et al. COVID-19 – Impact on Quality of Life (COV19-QoL) scale (v1.5) 2020.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Петров Владимир Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. научно-образовательным отд. Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ. E-mail: [vapetrov1959@mail.ru](mailto:vapetrov1959@mail.ru); ORCID: 0000-0002-8580-933X

**Vladimir A. Petrov** – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyba Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology; Institute of Atomic Energy of National Research Nuclear University MEPhI. E-mail: [vapetrov1959@mail.ru](mailto:vapetrov1959@mail.ru); ORCID: 0000-0002-8580-933X

**Потапов Александр Леонидович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. анестезиологии и реанимации Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: [ALP8@yandex.ru](mailto:ALP8@yandex.ru); ORCID: 0000-0003-3752-3107

**Aleksandr L. Potapov** – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyba Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: [ALP8@yandex.ru](mailto:ALP8@yandex.ru); ORCID: 0000-0003-3752-3107

**Ледовская Татьяна Ивановна** – канд. мед. наук, дир. ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России. E-mail: [mailto:ledovskaya@list.ru](mailto:mailto:ledovskaya@list.ru)

**Tatiana I. Ledovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Volgograd Medical Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency. E-mail: [mailto:ledovskaya@list.ru](mailto:mailto:ledovskaya@list.ru)

**Таганов Алексей Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: [matis87177@yandex.ru](mailto:matis87177@yandex.ru); ORCID: 0000-0001-5056-374X

**Aleksei V. Taganov** – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: [matis87177@yandex.ru](mailto:matis87177@yandex.ru); ORCID: 0000-0001-5056-374X

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.05.2022

# ВМЕСТЕ ПРОТИВ ВИРУСОВ



## Современные препараты направленной этиотропной противовирусной терапии

эффективны против РНК-вирусов,  
вызывающих простудные заболевания\*

\*Е.П. Амон, Е.В. Эсауленко, А.В. Таганов, М.А. Ширяева, Е.Ю. Малинникова. Терапия острых респираторных вирусных инфекций в амбулаторной практике в условиях пандемии COVID-19. Терапия, 2022; 3: 14–26. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.14-26>. Петров В.А., Потапов А.Л., Ледовская Т.И., Таганов А.В. Опыт применения новых противовирусных препаратов у коморбидных пациентов в условиях пандемии. FOCUS Эндокринология, 2022. DOI: 10.47407/ef.2022.3.1.p012. Новые возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции. В.П. Чуланов, Д.Ю. Пушкарь, А.В. Горелов, Л.А. Балькова, Д.А. Лизонов, А.С. Дмитриев, К.Б. Колонтарев, А.Г. Малявин, А.В. Будневский, Е.В. Эсауленко, Н.Ю. Пшеничная, Х.Г. Омарова, А.В. Таганов, В.А. Петров. Инфекционные болезни, 2022, т. 20, №2, стр. 120-122.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ  
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106  
Тел.: +7 (495) 640-25-28 [www.promo-med.ru](http://www.promo-med.ru)

ЭСПЕРАВИР РУ ЛП-007856  
СКАЙВИРА РУ ЛП-008056  
АРЕПЛИВИР ЛП-007609

# К вопросу о качестве костной ткани при сахарном диабете 1-го типа через призму лабораторных показателей костного метаболизма

И.А. Вейцман, А.Д. Кузьмина, Н.С. Новикова, Ю.И. Савенков, Т.А. Лысенко

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия  
inna\_veits@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Оценить состояние костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 40 пациентов с СД 1. Проводили исследование лабораторных маркеров остеопороза и показателей фосфорно-кальциевого обмена: остеокальцина (ОК), С-терминального телопептида (СТх), ионизированного кальция, общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, 25-(ОН) витамина D.

**Результаты.** Среднее значение ОК  $18,88 \pm 1,84$  нг/мл. Отмечено преобладание костеобразования у мужчин по сравнению с женщинами во всех возрастных группах, вне зависимости от длительности заболевания (М –  $23,22 \pm 4,93$  нг/мл; Ж –  $16,78 \pm 1,51$  нг/мл). В группе обследуемых среднее значение СТх повышено у мужчин в возрасте 30–49 лет ( $0,69 \pm 0,23$  нг/мл, N  $0,158-0,442$  нг/мл). Восемнадцати больным проведена корреляция уровня ионизированного кальция, общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и показателей ОК и СТх. Отмечена тенденция к снижению уровня ионизированного кальция во всех возрастных группах вне зависимости от пола и длительности заболевания ( $0,9 \pm 0,1$  ммоль/л, N  $0,9-1,25$  ммоль/л) и 25-(ОН) витамина D ( $23 \pm 4$  нг/мл).

**Заключение.** Получены данные о преобладании процессов резорбции в костной ткани над костеобразованием при СД 1 независимо от пола и длительности СД 1. Повышенного костеобразования у больных СД 1 не обнаружено.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, остеопороз, остеокальцин, витамин D, ремоделирование, костный метаболизм.

**Для цитирования:** Вейцман И.А., Кузьмина А.Д., Новикова Н.С., Савенков Ю.И., Лысенко Т.А. К вопросу о качестве костной ткани при сахарном диабете 1-го типа через призму лабораторных показателей костного метаболизма. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 16–17. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0053

## To the question of the quality of bone tissue in type 1 diabetes mellitus through the prism of laboratory indicators of bone metabolism

Inna A. Veitsman, Anna D. Kuzmina, Nadezhda S. Novikova, Yuriy I. Savenkov, Tatyana A. Lysenko

Altai State Medical University, Barnaul, Russia  
inna\_veits@mail.ru

## Abstract

**Aim.** Evaluate the condition of bone metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

**Materials and methods.** The study involved 40 patients with T1DM. The laboratory markers of osteoporosis and indicators of phosphorus-calcium exchange were studied: osteocalcin (OC), C-terminal telopeptide (CTx), ionized calcium, total calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, 25-(OH) vitamin D.

**Results.** Average OC  $18.88 \pm 1.84$  ng/ml. Prevalence of bone formation in men over women in all age groups, regardless of the duration of the disease (M  $23.22 \pm 4.93$  ng/ml; F  $16.78 \pm 1.51$  ng/ml). In the survey group, the average CTx is higher for men aged 30–49 ( $0.69 \pm 0.23$  ng/ml, N  $0.158-0.442$  ng/ml). Eighteen patients had correlated levels of ionized calcium, total calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and OC and CTx. There is a downward trend in the level of ionized calcium in all age groups regardless of sex and duration of the disease ( $0.9 \pm 0.1$  mmol/l, N  $0.9-1.25$  mmol/l) and 25-(OH) vitamin D ( $23.4$  ng/ml).

**Conclusion.** Data on the predominance of resorption processes in bone tissue over bone formation at T1DM regardless of sex and duration of T1DM were obtained. No elevated bone formation was found in patients with T1DM.

**Key words:** diabetes mellitus, osteoporosis, osteocalcin, vitamin D, remodeling, bone metabolism.

**For citation:** Veitsman I.A., Kuzmina A.D., Novikova N.S., Savenkov Y.I., Lysenko T.A. To the question of the quality of bone tissue in type 1 diabetes mellitus through the prism of laboratory indicators of bone metabolism. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 16–17. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0053

## Введение

В 2000 г. сформулирована теория патогенеза диабетического остеопороза, в основе которой лежат хроническая гипергликемия, метаболический ацидоз, гипоинсулинемия. Инсулин – это не просто регулятор углеводного обмена, а универсальный гормон, который принимает участие во всех видах обмена веществ. Он влияет на синтез коллагена I типа – основного компонента белкового матрикса кости, инсулиноподобного фактора роста 1, также участвующего в костеобразовании. Однако развитие диабетического остеопороза более изучено у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, но исследования последних лет свидетельствуют о наличии сниженной минеральной плотности костей (МПК) как у женщин, так и у мужчин молодого возраста с сахарным диабетом

1-го типа (СД 1) [1]. В частности, S. Kemink и соавт. установили, что среди пациентов в возрасте 35 лет у 57% женщин и 67% мужчин выявлялась остеопения, а у 14% мужчин – остеопороз [2]. При СД 1 важным фактором, влияющим на костный обмен, является дефицит инсулиноподобного фактора роста 1 и инсулина, который обладает остеогенным эффектом, стимулируя пролиферацию и дифференцировку остеобластов [3]. Были выдвинуты предположения и об аутоиммунном характере поражения костной ткани при СД 1, основанные на наблюдении значительного снижения МПК уже в первые месяцы и годы после начала заболевания [4]. В настоящее время остеопороз остается недооцененным осложнением СД. Предпосылками к проведению настоящей работы послужили небольшое количество работ и определенная противоречивость

полученных данных о состоянии кальциевого обмена и основных маркеров костного метаболизма при СД 1.

**Цель исследования** – оценить маркеры кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у лиц с СД 1 разного возраста, пола, разной длительности заболевания.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали 40 пациентов с СД 1, из них 27 женщин, 13 мужчин в возрасте от 16 до 55 лет. К моменту включения в исследование длительность заболевания составила от 1 до 34 лет. Проводили исследование лабораторных маркеров остеопороза и показателей фосфорно-кальциевого обмена: остеокальцина (ОК), С-терминального телопептида (СТх, бета-CroosLaps), ионизированного кальция, общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, 25-(ОН) витамина D.

### Результаты

Среднее значение ОК не выходило за рамки нормативных показателей (18,88±1,84 нг/мл, N 15–46 нг/мл). Только в одном случае у пациента 16 лет с длительностью СД 1 один год отмечалось увеличение ОК до 64,76 нг/мл, что свидетельствует об увеличенном костном обмене. Отмечена закономерность преобладания костеобразования у мужчин по сравнению с женщинами во всех возрастных группах вне зависимости от длительности заболевания (М 23,22±4,93 нг/мл; Ж 16,78±1,51 нг/мл). В группе обследуемых среднее значение СТх повышено у мужчин в возрасте 30–49 лет (0,69±0,23 нг/мл, N 0,158–0,442 нг/мл), а у мужчин старше 50 лет отмечено снижение СТх (0,13±0,04 нг/мл, N 0,104–0,504 нг/мл), также отмечено усиление процессов резорбции у мужчин в возрасте 30–49 лет по сравнению с женщинами (М 0,69±0,23 нг/мл, N 0,158–0,442 нг/мл; Ж 0,40±0,19 нг/мл, N 0,162–0,432 нг/мл). У 18 больных (5 мужчин и 13 женщин) проведена корреляция уровня ионизированного кальция, общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы

и показателей ОК и СТх. Отмечена тенденция к снижению уровня ионизированного кальция во всех возрастных группах вне зависимости от пола и длительности заболевания (0,9±0,1 ммоль/л, N 0,9–1,25 ммоль/л) и 25-(ОН) витамина D (23±4 нг/мл). Снижение уровня общего кальция преобладает у женщин до 50 лет (2,04±0,17 ммоль/л, N 2,02–2,6 ммоль/л). У одного больного 16 лет отмечена корреляция между низким уровнем ионизированного кальция (0,9 ммоль/л) и высоким уровнем ОК (64,76 нг/мл), что, вероятно, связано с повышением процессов ремоделирования.

### Обсуждение

В результате проведенного научного исследования получены данные о преобладании процессов резорбции в костной ткани над костеобразованием при СД 1 независимо от пола и длительности СД 1. Выявлено более частое повышение СТх у больных СД 1 моложе 50 лет. Вероятно, в условиях абсолютного дефицита инсулина и снижения инсулиноподобного фактора роста 1 преобладает патологически повышенная резорбция коллагена I типа в костной ткани. Повышенного костеобразования у больных СД 1 не обнаружено, патологического изменения ОК не выявлено. Также установлено достоверно значимое снижение уровней ионизированного кальция и 25(ОН) витамина D у пациентов СД 1.

### Заключение

Проведенная работа показала необходимость более раннего выявления патологии костной системы у лиц СД 1, в том числе на основе лабораторных маркеров, что позволит более эффективно проводить первичную и вторичную профилактику остеопороза как одного из осложнений СД1.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература / References

1. Hadjidakis DJ. Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition. *J Diabetes Complications* 2006; 572 (5): 302–7.
2. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2000; 23 (5): 295–303.
3. Yang J, Zhang X, Wang W, Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells. *Cell Biochem Funct* 2010; 28 (4): 334–41. DOI: 10.1002/cbf.1668.
4. Gunczler P, Lanes R, Paoli M et al. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 (5): 525–8.
5. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia* 2017; 60 (7): 1163–9. DOI: 10.1007/s00125-017-4269-4.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Вейцман Инна Александровна** – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: inna\_veits@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5826-1068; eLibrary SPIN: 2541-4724

**Inna A. Veitsman** – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University. E-mail: inna\_veits@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5826-1068; eLibrary SPIN: 2541-4724

**Кузьмина Анна Дмитриевна** – студентка 6-го курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: a.d.kuzmina@mail.ru

**Anna D. Kuzmina** – Student, Altai State Medical University. E-mail: a.d.kuzmina@mail.ru

**Новикова Надежда Степановна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог высшей категории ФГБОУ ВО АГМУ

**Nadezhda S. Novikova** – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University

**Савенков Юрий Ильич** – канд. мед. наук, доцент, врач-эндокринолог высшей категории ФГБОУ ВО АГМУ

**Yuriy I. Savenkov** – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University

**Лысенко Татьяна Александровна** – врач-эндокринолог высшей категории ФГБОУ ВО АГМУ

**Tatyana A. Lysenko** – Endocrinologist, Altai State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2022

# Изменения щитовидной железы у больных с компенсированным аутоиммунным тиреоидитом после перенесенной COVID-19-инфекции

В.О. Бондаренко<sup>1</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>2</sup>, Е.В. Бондаренко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

t.y.demidova@gmail.com

## Аннотация

COVID-19 – сложная острая вирусная инфекция, сопровождающаяся структурным повреждением ряда органов и тканей человека. Представлены данные о клинических, лабораторных и инструментальных исследованиях у 11 больных, ранее длительно наблюдающихся (от 5 до 10 лет) в связи с компенсированным медикаментозно аутоиммунным тиреоидитом диффузной или диффузно-узловой формы. Отдельно представлены морфологические данные изменений в щитовидной железе при проведении 29 аутопсий. Представлена прижизненная обширная биопсия перешейка щитовидной железы у больного с тяжелой формой COVID-19 при наложении трахеостомы. Полученные результаты указывают на то, что, если до COVID-19 пациенты не наблюдались по поводу аутоиммунного тиреоидита, отчетливых изменений в щитовидной железе морфологически не получено. У больных с компенсированным аутоиммунным тиреоидитом выявляется гипотиреоз, требующий длительной, не менее 3 мес, и достаточно массивной (не менее 50 мкг левотироксина натрия до 150 мкг) медикаментозной коррекции. Ультразвуковые изменения у данной группы больных характеризуются увеличением размеров щитовидной железы с формированием дополнительных лимфоидных инфильтратов и псевдоузлов.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит, ультразвуковое исследование, COVID-19.

**Для цитирования:** Бондаренко В.О., Демидова Т.Ю., Бондаренко Е.В. Изменения щитовидной железы у больных с компенсированным аутоиммунным тиреоидитом после перенесенной COVID-19-инфекции. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 18–23. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0054

## Changes in the thyroid gland of patients with compensated autoimmune thyroiditis after recovery from COVID-19

Vladimir O. Bondarenko<sup>1</sup>, Tatiana Yu. Demidova<sup>2</sup>, Ekaterina V. Bondarenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

t.y.demidova@gmail.com

## Abstract

COVID-19 is a complex acute viral infection accompanied by structural damage to a number of human organs and tissues. Data are presented on clinical, laboratory and instrumental studies in 11 patients who had previously been observed for a long time (from 5 to 10 years) due to drug-compensated diffuse or diffuse nodular autoimmune thyroiditis. Separately, morphological data of changes in the thyroid gland during 29 autopsies are presented. Separately, an intravital extensive biopsy of the isthmus of the thyroid gland in a patient with a severe form of COVID-19 with a tracheostomy is presented. The results obtained indicate that, if patients were not observed for autoimmune thyroiditis before COVID-19, there were no distinct morphological changes in the thyroid gland. In patients with compensated autoimmune thyroiditis, hypothyroidism is detected, requiring a long-term at least 3 months and a fairly massive (at least 50 mg of levothyroxine sodium up to 150 mcg) drug correction. Ultrasound changes in this group of patients are characterized by an increase in the size of the thyroid gland with the formation of additional lymphoid infiltrates and pseudonodes.

**Key words:** thyroid gland, autoimmune thyroiditis, ultrasound, COVID-19.

**For citation:** Bondarenko V.O., Demidova T.Yu., Bondarenko E.V. Changes in the thyroid gland of patients with compensated autoimmune thyroiditis after recovery from COVID-19. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 18–23. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0054

## Актуальность

COVID-19 – сложная острая вирусная инфекция, сопровождающаяся структурным повреждением ряда органов и тканей человека. Короткая (не более 1 года) история появления и стремительного распространения по всему миру данного заболевания, достаточно значительная смертность, высокая степень инвалидизации и зачастую длительный период реабилитации требуют быстрой оценки имеющихся клинических и морфологических изменений для правильного понимания течения COVID-19 и адекватного лечения. До сегодняшнего дня отсутству-

ет объективная оценка воздействия данного вируса на эндокринные органы, в частности на щитовидную железу (ЩЖ). При этом известно, что вирусные поражения ЩЖ считаются одним из основных пусковых механизмов развития подострого тиреоидита и тиреотоксикоза [1]. Лишь в нескольких публикациях представлены единичные клинические наблюдения развития подострого тиреоидита после перенесенной COVID-19-инфекции у пациентов без патологии ЩЖ в анамнезе [2–6].

Согласно научным публикациям, в настоящее время рекомендуется продолжать заместительную терапию и

увеличивать сроки до проведения оперативного вмешательства или радиоiodтерапии у больных с тиреотоксикозом [7, 8].

Рассматриваются различные теории о влиянии COVID-19 на функцию ЩЖ, однако при этом не выделяют особенности течения пациентов с первично отягощенным тиреоидным анамнезом (в частности с хроническим, компенсированным на медикаментозной заместительной терапии аутоиммунным тиреоидитом – АИТ) [9, 10].

Отмечаемое за последние полгода значительное увеличение обращений пациентов (перенесших COVID-19) с ранее медикаментозно компенсированным хроническим АИТ с клинической картиной гипотиреоза (подтвержденного исследованием уровня тиреоидных гормонов, тиреотропного гормона – ТТГ и уровнем антител) предопределило актуальность данной публикации.

**Цель исследования** – проанализировать выявляемые клинические, гормональные и морфологические изменения у пациентов, перенесших COVID-19 в среднетяжелой или тяжелой формах, которые ранее длительно лечились по поводу поражения ЩЖ АИТ.

## Материалы и методы

Рассмотрены три достаточно неоднородные группы пациентов, перенесших COVID-19 в различных лечебных учреждениях. Первая группа представлена 11 пациентками в возрасте от 42 до 58 лет. Время от последнего отрицательного теста ПЦР до обращения к эндокринологу с рядом жалоб со стороны ЩЖ составил от 2,5 до 8 мес. Всем пациенткам проводилось комплексное лечение COVID-19 согласно Временным методическим рекомендациям [11]. Основным критерием оценки тяжести заболевания у данной группы больных являлся процент поражения легочной ткани от 30 до 70% (КТ-2–КТ-3). Девяти из 11 пациенток на протяжении длительного времени до заболевания COVID-19 проводилось регулярное обследование и назначение соответствующей тиреоидной терапии по поводу диффузной или диффузно-узловой формы АИТ. У 3 больных диагноз АИТ ранее был подтвержден с помощью аспирационной пункции тонкой иглой. Длительность заболевания АИТ колебалась от 5 до 17 лет. Все 9 пациенток были хорошо компенсированы на дозах левотироксина натрия от 75 до 125 мкг/сут.

Всем пациенткам один раз в год проводили оценку изменений в ЩЖ с помощью комплексного экспертного ультразвукового исследования (УЗИ), а также определения уровня ТТГ, трийодтиронина (Т3) свободного, тироксина (Т4) свободного, антител (АТ) к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулина и кальцитонина.

На протяжении последние 2 лет у всех 9 пациенток отмечали стабильный уровень ТТГ в крови от 1,5 до 2,5 мЕд/л, не требующий какой-либо коррекции заместительной тиреоидной терапии. При этом АТ к ТГ и ТПО сохранялись повышенными в 2–5 раз.

Дополнительно назначаемый у всех 9 пациенток таурин не обладал достаточным эффектом по снижению вышеуказанных антител. Причиной обращения к эндокринологу у всех 9 больных явилось появление жалоб, кото-

рые пациентки отмечали до назначения терапии левотироксина натрия, т.е. в самом начале установления диагноза АИТ. Основными жалобами были: резкое нарастание общей слабости, апатия, увеличение продолжительности сна, сухость кожи. Три больные отмечали появление боли при глотании. Две пациентки из данной группы обратились к эндокринологу без четких жалоб после консультации у «народных целителей», которые определили у них недостаточность функционирования ЩЖ и отсутствие функции одного из надпочечников.

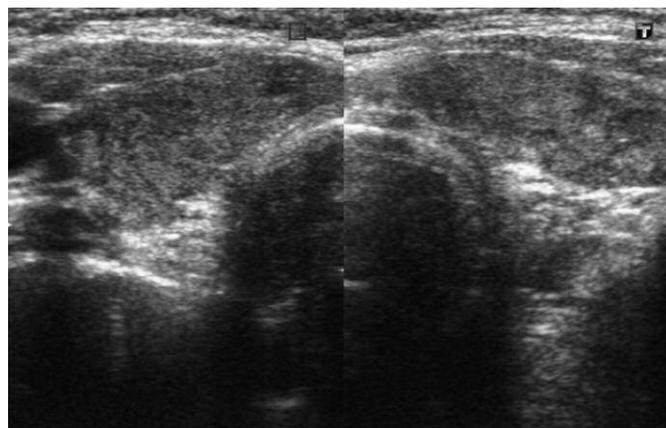
По результатам стандартного лабораторного исследования основных показателей ЩЖ у всех 9 пациенток отмечено достаточное повышение ТТГ – от 6 до 18 в сочетании с умеренным снижением Т3 и Т4. Дополнительное определение уровня АТ к ТГ и ТПО выявило умеренное увеличение данных показателей (не более 10–15% от первичных показателей). У 2 пациенток, обратившихся с предположительными изменениями в ЩЖ, изменений в гормональном статусе ЩЖ выявлено не было.

Комплексное УЗИ включало: серошкальное исследование в режиме реального времени в сочетании с режимами энергетического доплера и цветового доплеровского картирования.

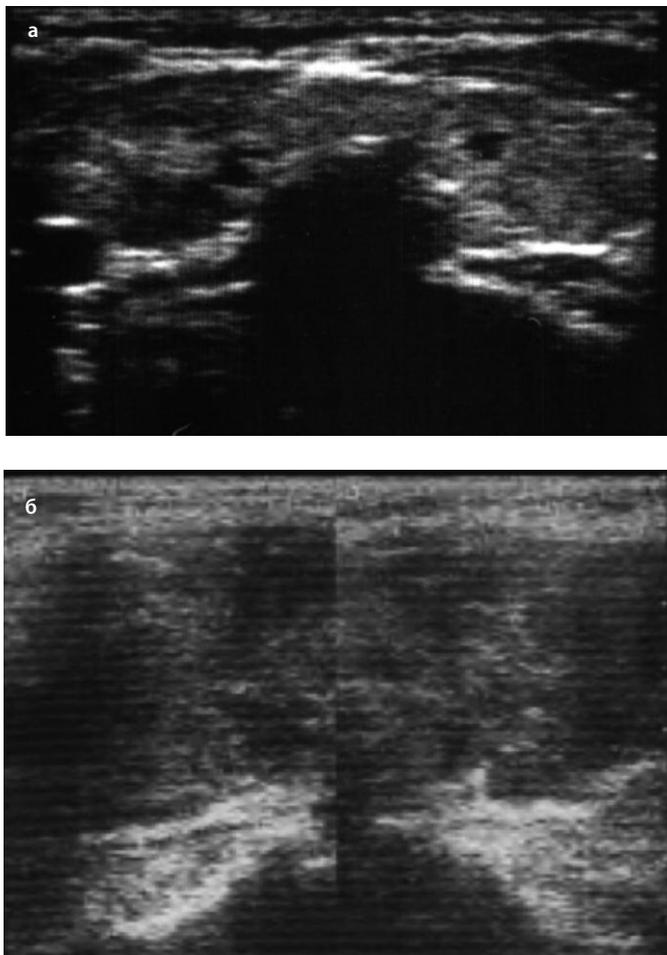
Анализируя полученные ультразвуковые данные, можно констатировать следующее: у 7 из 9 больных в обеих долях ЩЖ выявлены множественные гипоэхогенные участки (вероятнее всего – лимфоидные инфильтраты). Размер гипоэхогенных участков колебался от 4 до 10 мм (рис. 1). Необходимо отметить, что в ранее проведенных УЗИ ткани ЩЖ у этих пациенток число таких участков было минимальным или они отсутствовали. Структура оставшейся ткани ЩЖ сохраняла свою умеренную гетерогенность и гиперэхогенность, что характерно для течения хронического АИТ. Основные размеры ЩЖ у этих пациенток по сравнению с предыдущими УЗИ с учетом анализа ультраграммы за последние 3–5 лет не изменились. Только у 1 больной из 9 отмечено диффузное увеличение примерно в 1,5 раза от первичных размеров ЩЖ с резким нарастанием изменений экзогенности

**Рис. 1.** Ультразвук диффузной формы АИТ с формированием множественных гипоэхогенных и гетерогенных участков в ткани ЩЖ различных размеров.

*Fig. 1. Ultrasound image of diffuse AIT showing formation of multiple hypoechoic and heterogeneous areas of various sizes in the thyroid tissue.*



**Рис. 2.** Тенденция к диффузному увеличению ткани ЩЖ:  
а – ультразвуграмма от 2016 г.; б – ультразвуграмма от 2021 г.  
*Fig. 2.* Trend towards diffuse enlargement of the thyroid gland tissue.  
*A* – ultrasound image obtained in 2016; *B* – ultrasound image obtained in 2021.



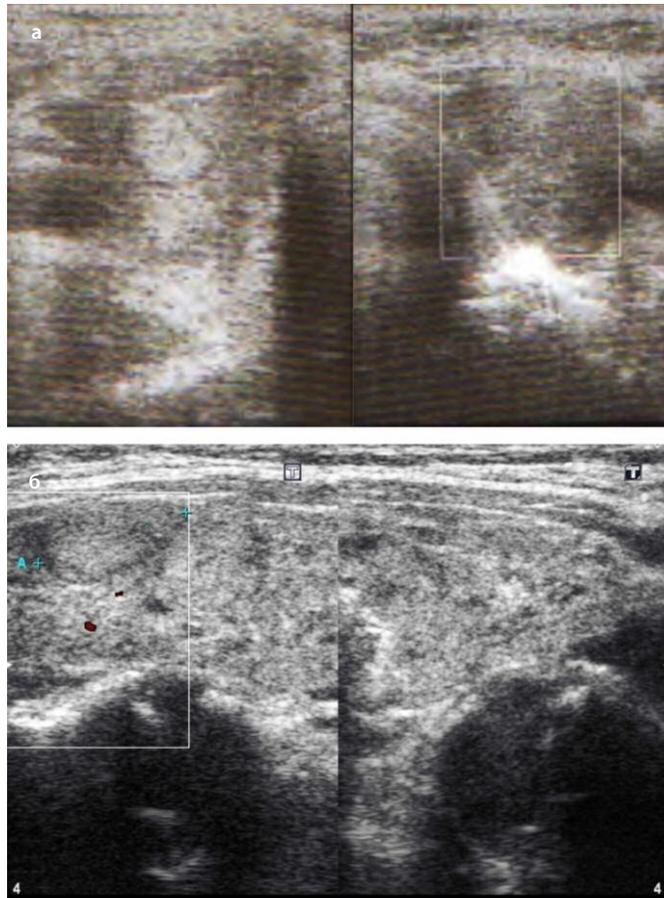
ткани. Можно было расценить данную структура ЩЖ как сплошной лимфоидный инфильтрат (рис. 2). У 1 пациентки с диффузно-узловой формой АИТ при отсутствии синдрома компрессии отмечен рост узла правой доли ЩЖ с 2 до 3 см (рис. 3). При УЗИ в условиях энергетических режимов мы не отметили какого-либо усиления скорости кровотока или его снижения. Считаем необходимым отметить, что, несмотря на явные нарастания активности аутоиммунных процессов уже в раннее измененной ткани ЩЖ, отчетливого увеличения близлежащих лимфатических узлов ни в одном из 9 наблюдений отмечено не было.

УЗИ, проведенное у 2 пациенток, перенесших COVID-19, без лабораторных отклонений функции ЩЖ, не выявило каких-либо изменений в размере, структуре и кровотоке.

У 9 пациенток с выявленными гормональными и УЗИ-изменениями ЩЖ была проведена коррекция заместительной терапии. Первичное увеличение дозы левотироксина натрия составило 25 мкг к ранее принимаемой длительное время.

В последующем изменение дозы левотироксина натрия осуществляли по результатам анализов, проведенных в среднем через 3 нед. Как показали результаты ана-

**Рис. 3.** Изменение размерности узла в ткани ЩЖ: а – ультразвуграмма от 2015 г.: формирующаяся «узловатость» правой доли при АИТ; б – ультразвуграмма от 2020 г.: увеличение, усиление и инфильтрация в зоне «узловатости» правой доли при АИТ.  
*Fig. 3.* Changes of nodular size in the thyroid gland tissue. *A* – ultrasound image obtained in 2015: nodule formation in the right lobe of patient with AIT; *B* – ultrasound image obtained in 2020: enlargement and enhancement, infiltration in the area of nodule in the right lobe of patient with AIT.

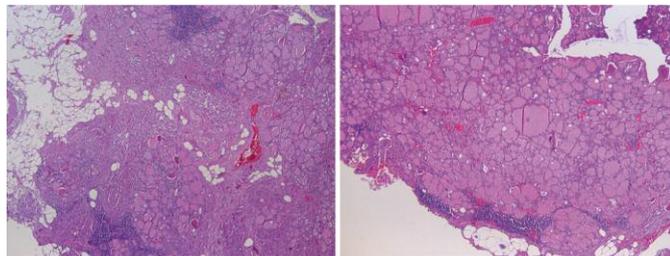


лизов, ни в одном из 9 случаев значительного снижения уровня ТТГ не отмечено, что заставило у всех пациенток увеличить дополнительную дозу до 50 мкг. Проведенные через 3 нед анализы показали, что только у 2 из 9 пациенток отмечена умеренная стабилизация ТТГ. У остальных 7 больных доза левотироксина натрия увеличена на 75 мкг. В эти периоды УЗИ не проводилось. При динамическом наблюдении (до 4 мес) у 3 пациенток уровень ТТГ на дозировке левотироксина натрия до 150 мкг не снижался ниже 3 мЕд/л. Контрольное УЗИ у всех 9 больных провели через 3 мес после последнего исследования. У всех пациенток сохраняются прежние изменения, размер узла на фоне АИТ не уменьшился.

Вторая группа проанализированных больных представлена 15 пациентами, находившимися в реанимационном отделении клиники в связи с тяжелой формой COVID-19. Восемью пациентам наложена трахеостома в связи с нарастающей легочной недостаточностью. Возраст больных – от 62 до 84 лет. Мужчин – 6, женщин – 9. По результатам сбора анамнеза жизни отчетливых данных о заболевании ЩЖ установлено не было. Показанием для определения уровня основных тиреоидных гормонов являлось появление у пациентов выраженной та-

**Рис. 4.** Микроскопическое исследование аутопсийного материала ткани ЩЖ: выявлена лимфоцитарная инфильтрация на периферии железы в области сосудов без формирования лимфоидных фолликулов. Окраска гематоксилин-эозином.

*Fig. 4. Microscopic examination of thyroid tissue in autopsy material: lymphocytic infiltration of the peripheral gland in the area of blood vessels with no lymphoid follicle formation. Hematoxylin and eosin stain.*



хикардии и у 8 – аритмии. Полученные гормональные результаты у всех 15 больных выявили резкое снижение ТТГ – от 0,01 до 0,005 мЕд/л. Отмечено увеличение выше нормы на 10–20% уровней Т3 и Т4. При этом уровни АТ к ТГ и ТПО практически не изменены. В связи с тяжестью состояния УЗИ было проведено лишь у 2 больных. Гипоэхогенные участки не отмечались, лишь была снижена эхогенность всей структуры ЩЖ. Всем 15 больным назначили тирозол в суточной дозе 30 мг. Исследование уровня гормонов ЩЖ, проведенное через 8–10 дней, выявило полную стабилизацию у 12 пациентов (3 больных погибли от осложнений течения COVID-19). У одного из больных этой группы было проведено вынужденное интраоперационное удаление перешейка ЩЖ, так как он анатомически затруднял наложение адекватной трахеостомы. При плановом гистологическом исследовании удаленный перешеек был представлен тканью нормофолликулярного строения без морфологических признаков повышенной функциональной активности тиреоидного эпителия (отсутствие гиперплазии и подушек Сандерсона), по периферии отмечался небольшой лимфоцитарный инфильтрат вблизи расположения сосудов (без формирования лимфоидных фолликулов).

Нами были проанализированы результаты 29 аутопсий больных, умерших в результате осложнений COVID-19-инфекции. В анамнезе у всех отсутствовали какие-либо указания на наличие тиреоидной патологии. Средний возраст составил 57 лет (от 39 до 81 года). Смерть пациентов наступала от 9 до 63 дней после диагностирования COVID-19. При макроскопическом исследовании увеличения ЩЖ отмечено не было. Лишь в 4 (14%) случаях выявили узловое образование размером до 1 см при сохранении объема органа. При микроскопическом исследовании лишь в 2 (7%) случаях по периферии ЩЖ в области сосудов была выявлена незначительная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 4). Во всех остальных случаях специфических изменений ЩЖ не выявлено. Ткань как правило была микронормофолликулярного строения с узлообразованием в 4 случаях.

## Результаты и обсуждение

Представленные нами данные по обследованию и лечению небольшого числа пациентов, перенесших

COVID-19, которые длительное время наблюдались и лечились по поводу АИТ диффузной (диффузно-узловой) формы, позволяют предположить, что COVID-19 вероятней всего оказывает резко отрицательное влияние на пораженную аутоиммунным процессом ЩЖ. При этом, как показывают результаты аутопсии больных COVID-19, пораженной ткани ЩЖ не выявлено, если ранее она не была повреждена по типу хронического аутоиммунного заболевания. Данное заключение также подтверждается результатами планового гистологического исследования удаленного перешейка ЩЖ у больного с тяжелой формой COVID-19. У него также были выявлены участки инфильтрации в зоне основных сосудов. Единичные случаи выявленных многоузловых зобов можно отнести к статистике изменений ЩЖ у населения. Это же подтверждается результатами обследования 2 пациенток, которые самостоятельно предположили наличие изменений в ЩЖ как причины их жалоб. Необходимо констатировать, что пациенты с АИТ принимали достаточную заместительную терапию. УЗИ-изменения были у них стабильными, не нарастали как размеры, так и изменения структуры в ткани органа. После перенесенного COVID-19 у большинства пациентов мы констатировали при УЗИ увеличение числа инфильтратов в ЩЖ. Увеличились также и размеры узла в структуре АИТ. При этом необходимо отметить, что таких показателей усиливающегося аутоиммунного процесса в ЩЖ, как усиление кровотока, увеличение размеров, установлено не было. Отсутствовало также значимое увеличение близлежащих групп лимфатических узлов. Представленные данные УЗИ позволяют предположить, что нарастание изменений в ЩЖ, выявленных при УЗИ, носят несколько иной аутоиммунный характер, который пока сложно проанализировать. Также отмечены особенности при назначении тиреоидной терапии. Как показывают наши стандартные наблюдения за пациентами с АИТ, они как правило не требуют частой смены назначенной терапии. Лабораторные показатели ТТГ колеблются у пациентов в небольших пределах и требуют небольшой коррекции при росте ТТГ выше референсных значений на 1–2 ед.

Как правило увеличение дозы левотироксина натрия на 25 мкг достаточно для компенсации минимальных клинических признаков гипотиреоза, которая наступает достаточно быстро, в течение не более 1 мес. При обследовании и коррекции заместительной терапии у пациентов после COVID-19 выявлены следующие особенности. Установлен достаточно значимый рост уровня ТТГ от 2 до 14 ед., что не характерно для течения АИТ. Клинически в отмеченных жалобах отсутствовала жалоба на увеличение массы тела и чувство кома при глотании. Отмечены более выраженная общая слабость и плохой сон, что может быть связано с общим негативным воздействием перенесенной COVID-19-инфекции.

Можно четко констатировать высокую резистентность у этих больных при назначении небольших доз левотироксина натрия. Повышение дозы от первичной на 25 мкг не приводило к значимому снижению уровня ТТГ и росту тиреоидных гормонов. Лишь на дозе +75 мкг

отмечалась умеренная, крайне медленная стабилизация основных тиреоидных показателей и уровня ТТГ. При этом, несмотря на компенсацию уровня тиреоидных гормонов и ТТГ, ранее предъявляемые жалобы пациентов частично сохранялись.

## Выводы

1. Представленные нами результаты морфологического исследования как биопсийного, так и аутопсийного материалов позволяют констатировать, что COVID-19 не сопровождается органическим повреждением ткани по типу АИТ.

2. Выявленные лимфоидные инфильтраты в ткани ЩЖ имеют место лишь в зоне сосудов, что может объяснить повышенный выброс тиреоидных гормонов в кровяное русло и как следствие – появление ряда клинических жалоб.

3. Тахикардия и аритмия у больных с тяжелой формой COVID-19 могут быть обусловлены гипертиреозом как результат повреждения мембраны сосуда.

4. При установлении гипертиреоза у больных COVID-19 можно использовать тиреостатики коротким курсом (не более 5–8 дней).

5. У больных с длительно существующим медикаментозно зависимым АИТ COVID-19 может провоцировать ухудшение течения заболевания в виде гипотиреоза с соответствующими жалобами.

6. Развивающаяся у больных общая слабость может расцениваться как явления гипотиреоза, так и длительное восстановление после перенесенной COVID-19-инфекции.

7. Для компенсации гипотиреоза у больных с АИТ, перенесших COVID-19, требуются большая доза левотироксина натрия и более длительное лабораторное наблюдение.

8. УЗИ у больных с хроническим АИТ, перенесших COVID-19, как правило устанавливает рост числа гипохогенных участков (вероятнее всего лимфоидных инфильтратов) и рост узлов в ткани тиреоидита.

9. Пациенты с АИТ, перенесшие COVID-19, нуждаются в обязательной консультации эндокринолога и исследовании гормонального профиля, независимо от имеющихся клинических проявлений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6 (1): 1–14.
- Вишняк Д.А., Смышляева Э.Б., Андреева К.В. Болезни щитовидной железы в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции (обзор данных, опубликованных в литературе). БЖ 51 Ф 947; с. 18 [Vishniak D.A., Smyshliaeva E.B., Andreeva K.V. Bolezni shchitovidnoi zhelezy v epokhu pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (obzor dannykh, opublikovannykh v literature). *BZh 51 F 947*; p. 18 (in Russian)].
- Петунина Н.А., Шкода А.С., Тельнова М.Э. и др. Заболевания щитовидной железы и COVID-19. Доктор. Ру. 2021; 20 (2): 6–10 [Petunina N.A., Shkoda A.S., Tel'nova M.E. et al. Zabolevaniia shchitovidnoi zhelezy i COVID-19. *Doktor. Ru.* 2021; 20 (2): 6–10 (in Russian)].
- Тимофеева Л.А., Александров Ю.К., Алешина Т.Н., Юсова М.А. Подострый тиреоидит, ассоциированный с COVID-19. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2021; 11 (3): 15–24 [Timofeeva L.A., Aleksandrov Yu.K., Aleshina T.N., Iusova M.A. Podostriy tireoidit, assotsirovannyi s COVID-19. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki.* 2021; 11 (3): 15–24 (in Russian)].
- Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Investig* 2020; 43: 1173–4.
- Brancatella A et al. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metabol* 2020; 105 (7): 2367–70.
- Климчук А.В., Баранова В.В. Взаимоотягающее влияние новой коронавирусной инфекции и заболеваний щитовидной железы. MODERN SCIENCE. С. 127–30 [Klimchuk A.V., Baranova V.V. Vzaimootyagayushchee vliianie novoi koronavirusnoi infektsii i zabolevanii shchitovidnoi zhelezy. *MODERN SCIENCE.* S. 127–30 (in Russian)].
- Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А. и др. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. Проблемы эндокринологии. 2020; 66 (1): 7–13 [Mokrysheva N.G., Galstian G.R., Kirzhakov M.A. et al. Pandemiia COVID-19 i endokrinopatii. *Problemy endokrinologii.* 2020; 66 (1): 7–13 (in Russian)].
- Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сенюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию – COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020; 16 (1): 21–7 [Troshina E.A., Mel'nichenko G.A., Seniushkina E.S., Mokrysheva N.G. Adaptatsiia gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoi i gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoii sistem k novomu infektsionnomu zabolevaniuu – COVID-19 v usloviakh razvitiia COVID-19-pnevmonii i/ili tsitokinovogo shtorma. *Klinicheskaiia i eksperimental'naia tireoidologiya.* 2020; 16 (1): 21–7 (in Russian)].
- Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Investig* 2020; 43 (7): 1027–31.
- Камкин Е.Г. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). 2020 [Kamkin E.G. et al. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). *Versia 6 (28.04.2020).* 2020 (in Russian)].
- Зиганшина А.П., Госманов А.Р. Амбулаторное ведение эндокринологических больных во время пандемии COVID-19. Казанский медицинский журнал. 2021; 102 (2): 206–5 [Ziganshina A.P., Gosmanov A.R. Ambulatornoe vedenie endokrinologicheskikh bol'nykh vo vremia pandemii COVID-19. *Kazanskii meditsinskii zhurnal.* 2021; 102 (2): 206–5 (in Russian)].
- Луцки М.Л., Романовский А.А., Данилова Л.И. Заболевания щитовидной и паращитовидной желез в условиях пандемии COVID-19. Реценз. 2020; 2–3: 377–84 [Lushchik M.L., Romanovskii A.A., Danilova L.I. Zabolevaniia shchitovidnoi i parashchitovidnoi zhelez v usloviakh pandemii COVID-19. *Retsept.* 2020; 2–3: 377–84 (in Russian)]. DOI: 10.34883/PI.2020.2.2.044
- Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Герасимов Г.А. Йоддефицитные заболевания как неинфекционная эпидемия: взгляд на проблему в условиях пандемии COVID-19. Терапевтический архив. 2020; 92 (10) [Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Gerasimov G.A. Iododefitsitnye zabolevaniia kak neinfektsionnaia epidemia: vzgliad na problemu v usloviakh pandemii COVID-19. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020; 92 (10) (in Russian)].
- Яхъяева Х.Ш. COVID-19 и щитовидная железа (обзор литературы). 2021; 6 (5): 294–300 [Iakh'iaeva Kh.Sh. COVID-19 i shchitovidnaia zheleza (obzor literatury) 2021; 6 (5): 294–300 (in Russian)].

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors**

**Бондаренко Владимир Олегович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО  
**Vladimir O. Bondarenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com;

ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Бондаренко Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния морфологической диагностики отд. онкологии  
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0003-2122-2297; Scopus Author ID: 57226077463

**Ekaterina V. Bondarenko** – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0003-2122-2297;  
Scopus Author ID: 57226077463

*Статья поступила в редакцию / The article received: 24.01.2022*

*Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.05.2022*

# Тиреотоксикоз как осложнение перенесенной новой коронавирусной инфекции

В.Н. Ларина, А.А. Рыжих

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
larinav@mail.ru

## Аннотация

В статье приводится описание клинического случая вирусной инфекции COVID-19, осложнившейся тиреотоксикозом, у пациентки трудоспособного возраста, наблюдающейся на амбулаторном этапе с исходной картиной эутиреоза.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, осложнения, постковид, патология щитовидной железы.

**Для цитирования:** Ларина В.Н., Рыжих А.А. Тиреотоксикоз как осложнение перенесенной новой коронавирусной инфекции. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 24–29. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0055

## Thyrotoxicosis as a complication of the past novel coronavirus infection

Vera N. Larina, Alina A. Ryzhikh

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
larinav@mail.ru

## Abstract

The article describes a clinical case of a viral infection COVID-19, complicated by thyrotoxicosis in a working age patient, observed at the outpatient stage with an initial euthyroidism picture.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, complications, post-covid, thyroid pathology.

**For citation:** Larina V.N., Ryzhikh A.A. Thyrotoxicosis as a complication of the past novel coronavirus infection. FOCUS Endocrinology. 2022; 11: 24–29. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0055

Коронавирус SARS-CoV-2 – РНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Вирионы всех коронавирусов имеют суперкапсид с большими шиповидными отростками в виде булавы длиной 5–10 нм, формируемыми S-гликопротеинами. Наличие этих отростков, напоминающих зубцы короны, и дало название всему семейству [1].

К основным мишеням для SARS-CoV-2 относят клетки альвеолярного эпителия, где локализуются рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2). Данные рецепторы содержатся в энтероцитах тонкого кишечника и эндотелиоцитах сосудов. У лиц со сниженным иммунным ответом инфекционный процесс распространяется на альвеолы, что приводит к разрушению сурфактанта, избыточной экссудации и резкому снижению дыхательной функции. Наиболее частыми симптомами заболевания являются лихорадка, общая и мышечная слабость, миалгии, сухой кашель с небольшим количеством мокроты. Реже наблюдаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия, диарея). При дальнейшем прогрессировании заболевания примерно у 20% заболевших развивается дыхательная недостаточность [1].

COVID-19 может вызывать как воспалительные изменения в легочной ткани, так и системный воспалительный ответ, что приводит к полиорганной дисфункции. Все больше появляется данных о взаимосвязи между COVID-19-инфекцией и поражением щитовидной желе-

зы. Известно, что SARS-CoV-2 использует АПФ-2 в сочетании с трансмембранной сериновой протеазой 2 (Transmembrane protease, serine2 TMPRSS2) в качестве ключевого молекулярного комплекса для заражения клеток-хозяев. Показано, что уровни экспрессии АПФ и TMPRSS2 достаточно высоки в щитовидной железе и выше, чем, например, в легких. Данные литературы дают право полагать, что щитовидная железа может быть органом-мишенью для SARS-CoV-2 [2].

Известно, что SARS-CoV-2 активирует иммунный ответ по Th1/Th17-клеточному типу с высвобождением провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухоли (ФНО), которые отвечают за развитие так называемого цитокинового шторма. При этом высокие уровни провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО могут ассоциироваться со снижением содержания 3,3',5'-трийод-L-тиронина (Т3), L-тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ).

Доказано, что щитовидная железа и вирусная инфекция вовлечены в сложное взаимодействие через гормоны и иммуномодулирующие сигнальные молекулы, которое обнаруживается как в нормальных физиологических, так и в патологических условиях [3, 4].

Известна ассоциация патологии щитовидной железы с подострым тиреоидитом, рядом вирусных инфекций, например гриппа, аденовируса, вирусов Коксаки, Эпштейна–Барр и др. Помимо непосредственных указаний на пе-

ренесенную инфекцию у пациентов зачастую в сыворотке крови выявляют антитела к различным вирусам, однако отсутствие антигенов вируса в ткани щитовидной железы ставит под сомнение прямую вирусную этиологию тиреопатий. Тем не менее невозможность идентифицировать вирусы или их отсутствие непосредственно в биопсийном или аутопсийном материале ткани щитовидной железы не означает, что вирусы не вносят вклад в патогенез заболевания щитовидной железы [5].

Таким образом, вирусы со связанными с ними воспалительно-иммунными реакциями можно рассматривать как один из ключевых факторов, длительно влияющих на функцию щитовидной железы [6].

Гормоны щитовидной железы стимулируют врожденный и адаптивный иммунный ответ [3]. Физиологические концентрации Т4 и Т3 стимулируют выработку и высвобождение цитокинов, которые, в свою очередь, являются компонентами цитокинового шторма, характерного для системных вирусных инфекций [7, 8]. Кроме того, гормоны щитовидной железы способны усиливать противовирусное действие интерферона  $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ) [3]. Доказано, что при некоторых заболеваниях щитовидной железы, связанных с интерфероном  $\alpha$  (классические аутоиммунные заболевания щитовидной железы), имеются некоторые пути иммунных ответов (например, цитокин и гиперактивация хелперных клеток Th1), наблюдаемых и при COVID-19 [9, 10]. Инфекции могут способствовать манифестации аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (как причины развития острого тиреоидита) [11], а также быть причиной декомпенсации уже имеющейся патологии щитовидной железы [12]. Помимо этого, данные литературы свидетельствуют, что гормон Т4 активирует тромбоциты человека [13] и оказывает воздействие на патологическое свертывание крови, возникающее как осложнение вирусных инфекций.

Вышеописанные данные требуют дальнейшего изучения взаимосвязи влияния COVID-19 на функцию щитовидной железы.

Ниже представлено клиническое наблюдение пациентки трудоспособного возраста с тиреотоксикозом в легкой форме после перенесенной COVID-19-инфекции.

**Пациентка В.**, 40 лет, юрист-консультант, обратилась к терапевту 15 декабря 2020 г. с жалобами на учащенный пульс до 140 в минуту, повышение артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст. (ранее гипотоник), повышение температуры тела до 37,3°C в вечерние часы, снижение массы тела (похудела на 7 кг за последний месяц), тремор пальцев рук, нервозность, раздражительность, плаксивость.

*История заболевания:* считает себя больной в течение 7 дней, когда на фоне полного здоровья стала отмечать указанные жалобы.

*Анамнез жизни:* перенесенные заболевания и травмы: ноябрь 2020 г., перенесла COVID-19-инфекцию в легкой форме (жалобы на отсутствие обоняния, першение в горле, слабость). Лечилась амбулаторно (метилтионитрооксидигидротриазолотриазинид натрия 250 мг 1 капсула 3 раза в день, левофлоксацин 500 мг 1 таблетка 2 раза в день).

*Лекарственный и аллергический анамнез:* не отягощен. Алкоголь не употребляет, не курит.

*Семейный анамнез:* замужем, 1 ребенок.

*Эпидемиологический анамнез:* за последние 2 мес за границу не выезжала.

Контакт с лицами, подозрительными на COVID-19, в течение последних 14 дней отрицает.

*Данные осмотра:* состояние удовлетворительное. Температура тела 36,9°C. Сознание ясное. Периферических отеков нет. Кожные покровы чистые, влажные на ощупь, бледноватой окраски. Тургор кожи сохранен. Волосы – тусклые, склонность к выпадению. Ногти ломкие. Видимые слизистые обычной окраски. Глазные симптомы – отрицательные. Лимфатические узлы, доступные пальпации: не увеличены, подвижные, безболезненные. Дыхание через нос свободное. Частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Аускультация легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. При проведении пульсоксиметрии SaO<sub>2</sub> 97% на атмосферном воздухе.

Органы кровообращения: тоны сердца ясные, ритм правильный. АД на правой руке 130/80 мм рт. ст. АД на левой руке 125/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 150 уд/мин.

Органы пищеварения: аппетит изменен – повышен. Пальпация живота: мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень: пальпируется по краю реберной дуги, край гладкий, ровный. Размеры по Курлову: 10–9–8 см. Стул – склонность к неоформленному, до 3 раз в день.

Электрокардиограмма (ЭКГ): пароксизм наджелудочковой тахикардии с частотой желудочковых сокращений 146 уд/мин. Нормальное расположение электрической оси сердца. Тахизависимое нарушение реполяризации миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Эхокардиография: исследование на фоне синусовой тахикардии с ЧСС 120 уд/мин. Левое предсердие 34 мм, переднезадний размер левого предсердия 35×49 мм, правый желудочек 20 мм, правое предсердие 35×46 мм (15 см<sup>2</sup>), толщина межжелудочковой перегородки 8 мм, толщина задней стенки ЛЖ 7,5 мм. Структура и кинетика клапанов не нарушены. Хорда в области верхушки ЛЖ. Сократительная и диастолическая функции удовлетворительные. Фракция выброса ЛЖ 70%. Физиологическая регургитация на створчатых клапанах.

На приеме оказана помощь: каптоприл 12,5 мг под язык, бисопролол 2,5 мг внутрь. Через 15 мин ЧСС 120 уд/мин.

Учитывая данные анамнеза, жалоб, физикального осмотра, предварительный диагноз: пароксизмальная тахикардия неуточненная? (после перенесенной новой коронавирусной инфекции?) Необходимо исключить патологию щитовидной железы.

*Для уточнения диагноза рекомендованы:* клинический анализ крови + скорость оседания эритроцитов (СОЭ), гормоны щитовидной железы (Т4св., ТТГ), биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, калий, натрий, хлориды, железо, ферритин).

Рекомендации: бисопролол 2,5 мг 2 раза в день. Самоконтроль АД и пульса 3 раза в день.

Показатель	До COVID-19	Постковид	
	24.09.21	16.12.21	11.03.21
Правая доля, мм	16,5×18,4×62,3	23×29×72	6×1,9×2
Правая доля, объем, см <sup>3</sup>	9,6	23,0	11,0
Левая доля, мм	17×16×60,3	22×25×67	5×1,5×1,7
Левая доля, объем, см <sup>3</sup>	10,0	17,8	8,8
Дополнительные образования	В правой доле гипэхогенные узловые образования с четкими контурами, однородной структуры 4,0×3,0 и 5,0×3,0 мм	В нижнем полюсе левой доли расширенный фолликул 6×4 мм	В верхней трети правой доли – солидно-кистозный узел 0,4×0,3×0,6 см, с четким, ровным контуром, неоднородной структуры; в нижней трети – кистозно-солидный узел 0,8×0,6×1,0 см с четким, ровным контуром, неоднородной структуры
Заключение	Ультразвуковые признаки гиперплазии щитовидной железы, узловых образований в правой доле щитовидной железы	Признаки острого тиреоидита на фоне аутоиммунного тиреоидита. Диффузное увеличение щитовидной железы до II степени. Расширенный фолликул левой доли щитовидной железы	Ультразвуковые признаки диффузных изменений щитовидной железы, узлов правой доли щитовидной железы

Показатель	До COVID-19	Результаты в постковидный период						Норма
	25.09.20	16.12.20	20.12.20	27.12.20	05.01.21	11.03.21	16.07.21	
Гемоглобин, г/л	127	101			128	133	136	120–180
СОЭ, мм/ч	2	74			19	3	6	1–20
Тироксин свободный, пмоль/л	14,9	54,67	44,68	29,60	17,67	12,27	12,91	9,0–19,05
ТТГ, мкМЕ/мл	0,934	0,0036			0,036	3,8	1,07	0,3500–4,94
Железо, мкмоль/л		3,5			9,6	15,6		10,7–32,2
Ферритин, мкг/л		477,0			180			10,0–150,0
АЛТ, Ед/л		64,1			22,0	29,1	19,1	0,0–35,0
АСТ, Ед/л		51,0			18,0	25,0	17,5	0,0–35,0
СРБ, мг/л		42,8						0,0–5,0
АТ к рецепторам тиреотропного гормона, МЕ/л		0,003		1,04				
Трийодтиронин свободный, пмоль/л				19,18				0,00–5,61
АТ к микросомальной тиреопероксидазе, МЕ/мл				1,14				0,00–5,61
АТ к тиреоглобулину, МЕ/мл				12,37				0,00–4,00

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов по методу Панченкова, СРБ – С-реактивный белок, АТ – антитела.

Через 3 дня (18.12.2020) повторная явка по результатам дообследования.

Жалобы сохраняются. Учитывая данные анамнеза, жалоб, физикального осмотра, лабораторных исследований, у пациентки имеет место железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Тиреоидит?

Проведено дообследование.

Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы представлены в табл. 1.

Консультирована эндокринологом: тиреотоксикоз повреждения (тиреоидит, развившийся после перенесенной коронавирусной инфекции)?

Общие рекомендации.

Медикаментозная терапия: бисопролол 2,5 мг по 1 таб. 2 раза в день; железа III гидроксид полимальтозат 1 таб. 2 раза в день 1 мес (с дальнейшим контролем уровня клинического анализа крови, показателей обмена железа); преднизолон 20 мг в сутки; пантопразол 20 мг 1 таб. вечером перед сном.

Рекомендовано определение уровня антител к микросомальной тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулину (ТГ), ТЗ св. Повторная явка на прием (27.12.2020).

На фоне проводимой терапии (преднизолон 20 мг/сут) отмечает значительное улучшение самочувствия, нормализацию температуры тела, контролируемое сердцебиение на фоне приема бисопролола.

Рекомендации: бисопролол 1,25 мг утром; пантопразол 20 мг 1 таб. вечером перед сном; снижать дозу преднизолона на 5 мг 1 раз в 3 дня.

Повторная консультация по результатам лечения (06.01.2021).

На фоне проводимой кортикостероидной терапии отмечается значительное улучшение самочувствия, нормализовалась температура тела, не беспокоят дрожь в теле, возбудимость. Бисопролол, преднизолон отменила 5 дней назад.

Контрольная явка (12.03.2021).

Жалоб активно не предъявляет. Обратилась с результатами дообследования.

Данные осмотра: состояние удовлетворительное. Температура тела 36,3°C. Сознание ясное. Лимфатические узлы, доступные пальпации: не увеличены, подвижные, безболезненные. Дыхание через нос свободное. Частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Аускультация легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. При проведении пульсоксиметрии  $\text{SaO}_2$  99% на атмосферном воздухе.

Органы кровообращения: тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД на правой руке 115/75 мм рт. ст. АД на левой руке 120/75 мм рт. ст., ЧСС 71 уд/мин.

Органы пищеварения: аппетит в норме. Пальпация живота: мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень: пальпируется по краю реберной дуги, край гладкий, ровный. Размеры по Курлову: 10–9–8 см. Стул оформлен, ежедневный.

Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы (см. табл. 1).

Рекомендован контроль уровня гормонов щитовидной железы через 6 мес.

С пациенткой проведена беседа о необходимости соблюдения принципов здорового образа жизни.

Контрольный осмотр (17.07.2021). Жалоб не предъявляет.

Результаты лабораторной диагностики представлены в табл. 2.

## Обсуждение

Особенностью данного клинического наблюдения является развитие острого тиреотоксикоза у пациентки трудоспособного возраста, имеющей в анамнезе узловые образования щитовидной железы. Клиническое наблюдение представляет интерес и практическую ценность не только для врачей-эндокринологов, но и в первую очередь для врачей-терапевтов и врачей общей практики, оказывающих помощь на этапе первичного звена здравоохранения. На сегодняшний день нет достоверной информации о непосредственном поражении щитовидной железы вирусом SARS-CoV-2, тем не менее результаты имеющихся исследований и клинических наблюдений указывают на потенциальное влияние коронавируса, в частности SARS-CoV-2, на щитовидную железу.

Исходя из данных литературы, учитывая возможности прямого или опосредованного влияния SARS-CoV-2 через иммуновоспалительный ответ при цитокиновом шторме,

в ретроспективном одноцентровом исследовании THYRCOV оценивалась функция щитовидной железы у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. В данное исследование были включены 287 пациентов – 193 мужчины (67,2%) и 94 женщины (32,8%), средний возраст составил 66 лет. У 5,2% пациентов был выявлен гипотиреоз (2 случая манифестного гипотиреоза и 13 – субклинического), у 20,2% – тиреотоксикоз (среди которых у 53,4% – манифестный и у 46,6% – субклинический). Тиреотоксикоз ассоциировался с высоким уровнем ИЛ-6, более длительным сроком госпитализации и риском госпитальной смертности. Отсутствие типичной картины подострого тиреоидита, транзиторный характер тиреотоксикоза, высокий уровень ИЛ-6 предполагают развитие безболевого деструктивного тиреоидита, опосредованного SARS-CoV-2-инфекцией [14].

В другом исследовании уровни циркулирующих цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, ИФН- $\gamma$ ) не зависели от функции щитовидной железы [15]. В настоящее время в литературе описан случай манифестации болезни Грейвса после COVID-19. Авторы предполагают, что вирус может выступать как триггер аутоиммунной патологии у генетически предрасположенных лиц [16].

В литературных источниках описано 15 клинических случаев подострого тиреоидита у пациентов, перенесших SARS-CoV-2, заболеваемость была в 4 раза выше среди женщин, медиана возраста составила 37,5 (29; 46) года [17–26]. Коронавирусная инфекция у больных подтверждалась положительным результатом ПЦР-мазка из ротоглотки, чаще всего отмечалось легкое течение SARS-CoV-2.

У большинства пациентов наблюдались классические симптомы подострого тиреоидита – повышенная температура тела, боль по передней поверхности шеи, повышенная утомляемость, тахикардия, тремор, потливость [27].

У всех пациентов лабораторно был подтвержден тиреотоксикоз (повышенные концентрации Т3 и/или Т4 и сниженная – ТТГ), антитела к рецептору ТТГ отсутствовали, антитела к ТПО и к ТГ, как правило, также не определялись или могли быть обнаружены в незначительном титре.

В 3 случаях в дальнейшем наблюдался субклинический гипотиреоз. В 2 случаях развился манифестный гипотиреоз, потребовавший заместительной терапии левотироксином натрия. В одном клиническом наблюдении описан безболевого тиреоидит у мужчины 52 лет с COVID-19 и лабораторно подтвержденным манифестным тиреотоксикозом без типичной клинической картины гипертиреоза или подострого тиреоидита [28]. В крови определялись маркеры воспаления – повышенный уровень С-реактивного белка, увеличение СОЭ, что могло быть обусловлено тяжестью течения COVID-19.

Представленное выше клиническое наблюдение показывает, что у пациентки, исходно имеющей изменения в щитовидной железе, развились постинфекционные осложнения в постковидном периоде. Сопоставив данные анамнеза, тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, группы лекарственных препаратов, исполь-

зубаемых для терапии COVID-19, а также жалобы пациентки, характерные для тиреотоксикоза, и данные физического осмотра, возникла необходимость исключения патологии щитовидной железы. Данное клиническое наблюдение доказывает необходимость более детального сбора жалоб, анамнеза, тщательного проведения физического осмотра у лиц в постковидном периоде для своевременной диагностики и лечения осложнений новой инфекции. Вероятно, массовый скрининг патологии щитовидной железы у лиц, перенесших COVID-19, не оправдан, но наблюдение пациентов с наличием изменений в щитовидной железе исходно оправдано.

Данные литературы, посвященные вовлечению в патологический процесс щитовидной железы в постковидном периоде, на сегодняшний день ограничены.

В исследовании В. Hanley и соавт. [29] отражены результаты 9 аутопсий пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции (средний возраст пациентов составил 73 года, 70% мужчин, 30% женщин). У 2 (22%) из 9 пациентов было выявлено хроническое воспаление щитовидной железы с разрушением фолликулярных эпителиальных клеток; при этом авторы отмечают, что значение этого открытия неясно и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, подострый тиреоидит нередко является осложнением COVID-19, достоверные данные о механизмах его развития, как и при других вирусных инфекциях, неизвестны, предполагается возможность прямого повреждения тиреоцитов вирусом через АПФ-2 или путем активации иммунного ответа, опосредованного ци-

тотоксическими Т-лимфоцитами, вызывающими повреждение фолликулярных клеток щитовидной железы.

Важно помнить о возможных осложнениях со стороны щитовидной железы у лиц в постковидном периоде, для того чтобы в последующем использовать эти знания при оказании медицинской помощи пациентам.

### Заключение

Данное клиническое наблюдение является примером развития осложнений со стороны щитовидной железы у пациентки 40 лет, перенесшей новую коронавирусную инфекцию в легкой форме. Вероятно, оценку функции щитовидной железы необходимо проводить всем пациентам, имеющим в анамнезе изменения щитовидной железы, после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения не рекомендует рутинную оценку функции щитовидной железы пациентам с COVID-19, в связи с чем сложно оценить истинное распространение деструктивных тиреоидитов вследствие существования возможных стертых и безболевого форм, в том числе у пациентов, получающих глюкокортикостероидную терапию при COVID-19.

Возможно, такие пациенты нуждаются в наблюдении не только терапевта или врача общей практики, но и узких специалистов (эндокринолог, кардиолог).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература / References

1. *Surveillances V. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. China CDC Weekly 2020; 2 (8): 113–22.*
2. *Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update [published online ahead of print, 2020 Nov 25]. Rev Endocr Metab Disord 2020; 1–13. DOI: 10.1007/s11154-020-09615-z*
3. *De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ et al. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. Thyroid 2011; 21 (8): 879–90. DOI: 10.1089/thy.2010.0429*
4. *Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. Endocr Rev 1993; 14 (1): 107–20. DOI: 10.1210/edrv-14-1-107*
5. *Петунина Н.А., Эль-Тарави Я.А., Суркова А.Ю., Мартиросян Н.С. Заболевания щитовидной железы и COVID-19. Доктор.Ру 2021; 20 (2): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-6-10 [Petunina N.A., Al Taravi Ya.A., Surkova A.Yu., Martirosyan N.S. Thyroid Disorders and COVID-19. Doctor.Ru 2021; 20 (2): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-6-10 (in Russian)].*
6. *Franceschi C, Ostan R, Mariotti S et al. The aging thyroid: A reappraisal within the geroscience integrated perspective. Endocr Rev 2019; 40 (5): 1250–70. DOI: 10.1210/er.2018-00170*
7. *Shih CH, Chen SL, Yen CC et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. Endocrinology 2004; 145 (6): 2804–14. DOI: 10.1210/en.2003-1372*
8. *Davis PJ, Glinsky GV, Lin HY, Mousa SA. Actions of thyroid hormone analogues on chemokines. J Immunol Res 2016; 2016: 3147671. DOI: 10.1155/2016/3147671*
9. *Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F et al. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. Rev Endocr Metab Disord 2018; 19 (4): 325–33. DOI: 10.1007/s11154-018-9463-2*
10. *Scappaticcio L, Castellana M, Virili C et al. Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest 2020; 43 (2): 219–29. DOI: 10.1007/s40618-019-01105-7*
11. *Nishihara E, Ohye H, Amino N et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. Intern Med 2008; 47 (8): 725–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.0740*
12. *Akamizu T. Thyroid storm: A Japanese perspective. Thyroid 2018; 28 (1): 32–40. DOI: 10.1089/thy.2017.0243*
13. *Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP. New interfaces of thyroid hormone actions with blood coagulation and thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost 2018; 24 (7): 1014–9. DOI: 10.1177/1076029618774150*
14. *Lania A, Sandri MT, Cellini M et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. Eur J Endocrinol 2020; 183 (4): 381–7. DOI: 10.1530/EJE-20-0335*
15. *Wang W, Su X, Ding Y et al. Thyroid function abnormalities in COVID-19 patients. Front Endocrinol 2021; 11: 623792. DOI: 10.3389/fendo.2020.623792*
16. *Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. J Endocrinol Invest 2020; 43 (10): 1527–8. DOI: 10.1007/s40618-020-01366-7*
17. *Álvarez Martín MC, del Peso Gilsanz C, Hernández López A. Tiroiditis subaguda De Quervain tras infección por SARS-CoV-2. Endocrinol Diabetes Nutr 2021; 68 (10): 754. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.10.003*
18. *Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with COVID-19 infection. J Endocrinol Invest 2020; 43 (8): 1173–4. DOI: 10.1007/s40618-020-01316-3*
19. *Brancatella A, Ricci D, Cappellani D et al. Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105 (10): dgaa537. DOI: 10.1210/clinem/dgaa537*

20. Campos-Barrera E, Alvarez-Cisneros T, Davalos-Fuentes M. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *Case Rep Endocrinol* 2020; 2020: 8891539. DOI: 10.1155/2020/8891539
21. Chong WH, Shkolnik B, Saha B, Beegle S. Subacute Thyroiditis in the Setting of Coronavirus Disease 2019. *Am J Med Sci* 2021; 361 (3): 400–2. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.09.011
22. Mattar SAM, Quan Koh SJ, Chandran SR et al. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13 (8): e237336. DOI: 10.1136/bcr-2020-237336
23. Mehmood MA, Ваpна M, Arshad M. A case of post-COVID-19 subacute thyroiditis. *Cureus* 2020; 12 (12): e12301. DOI: 10.7759/cureus.12301
24. Ruano R, Zorzano-Martinez M, Campos A et al. Subacute thyroiditis might be a complication triggered by SARS-CoV-2. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2021; 68 (10): 755–6. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.09.002
25. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M et al. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormes (Athens)* 2021; 20 (1): 219–21. DOI: 10.1007/s42000-020-00230-w
26. San Juan MDJ, Florencio MQV, Joven MH. Subacute thyroiditis in a patient with coronavirus disease 2019. *AACE Clin Case Rep* 2020; 6 (6): e361–4. DOI: 10.4158/ACCR-2020-0524
27. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (8): 1171–2. DOI: 10.1007/s40618-020-01312-7
28. Barahona San Millán R, Tantinyà Daura M, Hurtado Ganoza A, Recasens Sala M. Painless thyroiditis in SARS-CoV-2 infection. *Endocrinol Diabetes Nutr (English ed)* 2021; 68 (10): 757–8. DOI: 10.1016/j.endien.2021.11.030
29. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe* 2020; 1 (6): e245–53. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Ларина Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

**Vera N. Larina** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

**Рыжих Алина Александровна** – аспирант каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-0673-5775

**Alina A. Ryzhikh** – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-0673-5775

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.02.2022

# Патогенетические механизмы нарушения функции щитовидной железы при COVID-19

А.А. Михайлова<sup>1</sup>, Д.И. Лагутина<sup>1</sup>, А.Т. Черникова<sup>1</sup>, Ф.М. Радугин<sup>1</sup>, А.А. Быстрова<sup>1,2</sup>, Т.Л. Каронова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
armikhaylova@yandex.ru

## Аннотация

Настоящий обзор суммирует сведения об основных патогенетических механизмах нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ), ассоциированных с COVID-19. На сегодняшний день в литературе имеются указания на прямой механизм повреждения тиреоцитов и тиреотрофов посредством связывания SARS-CoV-2 с мембранными белками (ангиотензинпревращающий фермент 2, трансмембранная протеаза серина-2, нейропилин-1, интегриновые и обонятельные рецепторы) на поверхности клеток. К настоящему моменту опубликованы данные, подтверждающие наличие SARS-CoV-2 в образце ткани ЩЖ. Вместе с тем рассматривается возможность непрямого (иммуноопосредованного) поражения ЩЖ, связанного с развитием гипервоспалительного синдрома, гиперцитокинемией и цитотоксическими эффектами Т-клеток. Накапливается все больше данных о случаях деструктивных тиреоидитов и манифестации аутоиммунных заболеваний ЩЖ у пациентов с COVID-19. Дополнительно известно, что на показатели тиреоидного статуса могут влиять препараты, применяемые для лечения новой коронавирусной инфекции, в частности глюкокортикостероиды и гепарины. Уточнение патогенетических аспектов дисфункции ЩЖ, вызванной SARS-CoV-2, может иметь клиническое значение для выбора тактики ведения пациентов как в острый, так и постковидный периоды инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, щитовидная железа, тиреотропный гормон, ангиотензинпревращающий фермент 2, цитокиновый шторм, глюкокортикостероиды, Т-клетки.

**Для цитирования:** Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Черникова А.Т., Радугин Ф.М., Быстрова А.А., Каронова Т.Л. Патогенетические механизмы нарушения функции щитовидной железы при COVID-19. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 30–35. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0062

## Pathogenetic mechanisms of thyroid dysfunction in COVID-19

Arina A. Mikhailova<sup>1</sup>, Dar'ya I. Lagutina<sup>1</sup>, Alena T. Chernikova<sup>1</sup>, Fedor M. Radugin<sup>1</sup>, Anna A. Bystrova<sup>1,2</sup>, Tat'yana L. Karonova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia  
armikhaylova@yandex.ru

## Abstract

This review focuses on the main pathogenic mechanisms of thyroid dysfunction associated with COVID-19. Direct and indirect (immune-mediated) mechanisms are currently being discussed. Thyrocytes and thyrotrophs could be damaged directly through SARS-CoV-2 binding to membrane proteins (ACE2, TMPRSS2, NRP1, integrin and olfactory receptors) on the cell surface. To date, SARS-CoV-2 has been detected in thyroid tissue. Indirect (immune-mediated) mechanism results from cytokine storm and cytotoxic effects of T cells related to SARS-CoV-2 infection. Recently, data on destructive thyroiditis and autoimmune thyroid diseases in patients with COVID-19 have been accumulating. Additionally, thyroid status can be affected by medications (glucocorticosteroids, heparins) used for COVID-19 treatment. Future studies may clarify pathogenetic aspects of thyroid dysfunction caused by SARS-CoV-2 for better patient management in acute and post-COVID period.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, thyroid gland, thyroid-stimulating hormone, angiotensin-converting enzyme 2, cytokine storm, glucocorticosteroids, T-cells.

**For citation:** Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Chernikova A.T., Radugin F.M., Bystrova A.A., Karonova T.L. Pathogenetic mechanisms of thyroid dysfunction in COVID-19. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 30–35. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0062

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – высококонтагиозное заболевание, возбудителем которого является вирус SARS-CoV-2 из семейства РНК-содержащих β-коронавирусов [1]. COVID-19 наносит значительный вред многим системам органов и представляет серьезную проблему для мирового здравоохранения, приводя к развитию таких потенциально летальных осложнений, как острый респираторный дистресс-синдром, сепсис и острая сердечная недостаточность [2].

Анализ литературных данных позволяет говорить как о прямом, вызванном инфицированием клеток-мише-

ней, так и непрямым (иммуноопосредованном) повреждении тканей различных органов, характеризующемся повышением уровня цитокинов и активацией системы комплемента в сочетании с нарушениями гемостаза, что обуславливает широкий спектр клинических проявлений [3].

Следует отметить, что в литературе появляется все больше указаний относительно отрицательного влияния COVID-19 и на эндокринную систему, в частности, на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось. Так, в 2021 г. L. Giovanella и соавт. с целью обобщения имеющихся данных был выполнен систематический обзор с объемом

выборки 1237 пациентов, посвященный оценке нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с COVID-19. Авторами была обнаружена значительная неоднородность в исследованиях, а распространенность дисфункции ЩЖ, по данным лабораторных тестов, варьировала от 13 до 64%. Также сообщалось о положительной корреляции между дисфункцией ЩЖ и тяжестью течения COVID-19 [4].

Патогенетические аспекты поражения тканей и органов при новой коронавирусной инфекции остаются до конца не ясными. В литературе можно встретить описания как прямых, так и непрямых механизмов повреждения ЩЖ, ассоциированного с COVID-19. Дополнительно стало известно о возможном влиянии препаратов, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции, на работу ЩЖ. Данный обзор суммирует сведения об основных патогенетических механизмах нарушения функции ЩЖ, ассоциированных с COVID-19.

### Прямые механизмы повреждения щитовидной железы при COVID-19

Спайковый (S) белок представляет собой гликопротеин, который проецируется на наружную поверхность SARS-CoV-2, образуя структуру, подобную «короне». Ключевой механизм проникновения вируса в клетку обусловлен его связыванием с человеческим ангиотензин-превращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2), который играет роль рецептора для начального распознавания с последующим эффективным слиянием мембран [5]. Показано, что эктодомен белка S, в частности его S1-субъединицы, прочно связывается с АПФ-2 в его пептидазном домене [6]. Важно отметить, что методы молекулярного анализа подтверждают повышенную экспрессию АПФ-2 не только в образцах тканей легких, сердца, почек, тонкой кишки, но и в ткани ЩЖ, что позволяет рассматривать ее в качестве потенциальной мишени для прямого поражения SARS-CoV-2 [7, 8]. Нельзя исключить и вторичный характер поражения ЩЖ, учитывая наличие положительной экспрессии АПФ-2 в тканях гипофиза [7].

Установлено, что внедрение SARS-CoV-2 в клетки ЩЖ может обеспечиваться и другими рецепторными комплексами. Например, АПФ-2-ассоциированной протеазой, а именно – трансмембранной протеазой серина 2 (TMPRSS2). Ее роль связана с облегчением слияния вирусного трансмембранного домена S-белка с АПФ-2 клеточной мембраны, что приводит к последующей репликации РНК коронавируса внутри клетки [5].

A. Facchiano и соавт. указали на положительную экспрессию TMPRSS2 в ткани ЩЖ, что также позволяет предполагать прямой механизм повреждения вирусом SARS-CoV-2 с последующим развитием заболеваний ЩЖ как в остром, так и в постковидном периоде инфекции [9]. Дополнительно W. Dickson и соавт. описали случай метастаза папиллярного рака ЩЖ в легком, который был положителен на SARS-CoV-2 и коэкспрессировал АПФ-2 и TMPRSS2 [10].

Другая основная группа структурных белков плазматической мембраны, которая также может быть вовлечена в клеточную инвазию SARS-CoV-2, представлена интегринными [11]. Стоит отметить, что тироксин (Т4) регулирует экспрессию интегринов, в связи с чем ряд авторов высказывают предположение о положительном влиянии периферических гормонов ЩЖ на проникновение SARS-CoV-2 в клетку посредством модуляции интегринных рецепторов [12].

Кроме того, описана роль и других трансмембранных рецепторов, таких как нейропилин-1 (NRP1), который способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетку, определяя его тропность к соответствующим тканям и органам [13]. В организме человека NRP1 экспрессируется в ЩЖ, паращитовидных железах, надпочечниках и яичках [14].

В последнее время появляются данные о периферической экспрессии обонятельных рецепторов (ОР), в том числе и в ЩЖ [15]. Как известно, нарушение передачи сигналов/функций ОР в нейроэпителии или обонятельной луковице представляет собой молекулярный механизм, лежащий в основе anosмии у пациентов с COVID-19 [16]. Поскольку для ОР характерна коэкспрессия совместно с ключевыми рецепторами внедрения в клетки SARS-CoV-2, указанными выше (АПФ-2, TMPRSS2), было высказано предположение, что взаимодействие COVID-19 с ОР других периферических органов, в том числе и ЩЖ, может обуславливать дальнейшее нарушение их функции как в остром, так и в постковидном периоде.

Основные рецепторы, для которых описана роль в инфицировании клеток ЩЖ SARS-CoV-2, схематично представлены на рис. 1.

До настоящего времени с помощью методов световой и электронной микроскопии, иммуногистохимии и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПТ-ПЦР) не удалось подтвердить проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки ЩЖ и гипофиза [17]. Однако возможное прямое цитотоксическое воздействие

Рис. 1 Основные рецепторы, участвующие в инфицировании клеток ЩЖ SARS-CoV-2.

Fig. 1. The main receptors involved in the infection of thyroid cells with SARS-CoV-2.



вирусов семейства *Coronaviridae* отмечалось еще в 2002 г. в период вспышки SARS-CoV. Так, Y. Ding и соавт. не обнаружили вирус SARS-CoV в ЩЖ, однако J. Gu и соавт. указали на положительные по геномной последовательности SARS-CoV лимфоциты и моноциты в сосудистом русле ЩЖ при аутопсийном исследовании [18, 19]. В тот же период в работе L. Wei и соавт. был описан апоптоз фолликулярных клеток ЩЖ у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом при патологоанатомическом исследовании [20]. В исследованиях, сообщавших о гистопатологических данных повреждения ЩЖ у пациентов с SARS-CoV-2, имеются указания на лимфоцитарную инфильтрацию интерстиция ЩЖ, а также разрушение фолликулярных клеток [21, 22]. Важно отметить, что в январе 2022 г. M. Tanda и соавт. описали случай выявления вируса SARS-CoV-2 в образце тиреоидной ткани пациента с первичной саркомой ЩЖ, не имеющего клинических и лабораторных признаков COVID-19 и вакцинации в анамнезе [23]. Ранее подобные случаи в литературе описаны не были.

Как было указано выше, повреждение ЩЖ, связанное с COVID-19, может быть вторичным по отношению к поражению гипоталамо-гипофизарной системы. Во время вспышки SARS-CoV в работе L. Wei и соавт. было показано, что иммуногистохимическое окрашивание тиреотрофов аденогипофиза значительно ослаблено у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом [24]. Дополнительно вирусные частицы SARS-CoV-2 были обнаружены в лобных долях головного мозга и эндотелии мозговых капилляров [25]. В то же время известно, что, воздействуя на центральную нервную систему, инфекция COVID-19 ухудшает обоняние и вкусовое восприятие [26]. Приведенные данные не позволяют исключить вторичный генез нарушения функции ЩЖ при новой коронавирусной инфекции, обусловленный повреждением структур центральной нервной системы SARS-CoV-2.

Таким образом, особенности рецепторного аппарата клеток гипоталамуса, гипофиза и ЩЖ, даже при отсутствии на сегодняшний день явных доказательств инфицирования SARS-CoV-2, позволяют сделать предположение о возможности прямого воздействия коронавируса на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось, что требует проведения дальнейших исследований.

### **Непрямые (иммуноопосредованные) механизмы повреждения щитовидной железы при COVID-19**

Как уже сказано ранее, патогенетическая связь поражения ЩЖ и COVID-19 остается до конца не ясной. Считается, что повреждение ЩЖ при новой коронавирусной инфекции может быть обусловлено развитием гипервоспалительного синдрома, характеризующегося повышением уровня цитокинов, нарушением системы гемостаза и последующим развитием полиорганной недостаточности.

Цитокиновый шторм представляет собой неконтролируемую и чрезмерную реакцию иммунной, коагуляционной и комплементарной систем и приводит к гиперсекреции провоспалительных цитокинов. К основным цито-

кинам, вовлеченным в COVID-19-ассоциированный цитокиновый шторм, относятся интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерферон  $\gamma$ . Гиперцитокинемия, в свою очередь, вызывает повреждение эпителиальных и эндотелиальных клеток, индуцируя процесс апоптоза, что приводит к повышенной проницаемости сосудов и системной полиорганной недостаточности [27]. Такой же механизм предполагается и в отношении повреждения ЩЖ. Так, в ретроспективном исследовании, в которое были включены 287 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, частота тиреотоксикоза, связанного с деструктивным тиреоидитом (в отсутствие антител к рецептору тиреотропного гормона – ТТГ), составила 20,2%. Авторами сообщалось о положительной корреляционной связи между уровнем ИЛ-6 и степенью выраженности тиреотоксического синдрома у пациентов с COVID-19 [28]. В связи с этим складывается представление о ключевой роли гиперцитокинемии и цитотоксических эффектов Т-клеток в развитии деструктивных форм тиреоидитов при новой коронавирусной инфекции [29–31].

Кроме того, такие аутоиммунные осложнения, как антифосфолипидный синдром, аутоиммунная тромбоцитемия, гемолитическая анемия и синдром Гийена–Барре, были зарегистрированы в разные временные точки с момента заражения у пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 [32]. Метаанализ J. Anaya и соавт. свидетельствует о повышенной распространенности таких аутоантител, как ревматоидный фактор и антитела к ядерным антигенам, у пациентов с COVID-19 [33]. Дополнительно накапливается все больше данных о впервые выявленных аутоиммунных заболеваниях после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Так, С. Sañas предлагает гипотезу развития аутоиммунных процессов в постковидном периоде, основанную на преходящей иммуносупрессии с последующей чрезмерной активацией иммунной системы [34].

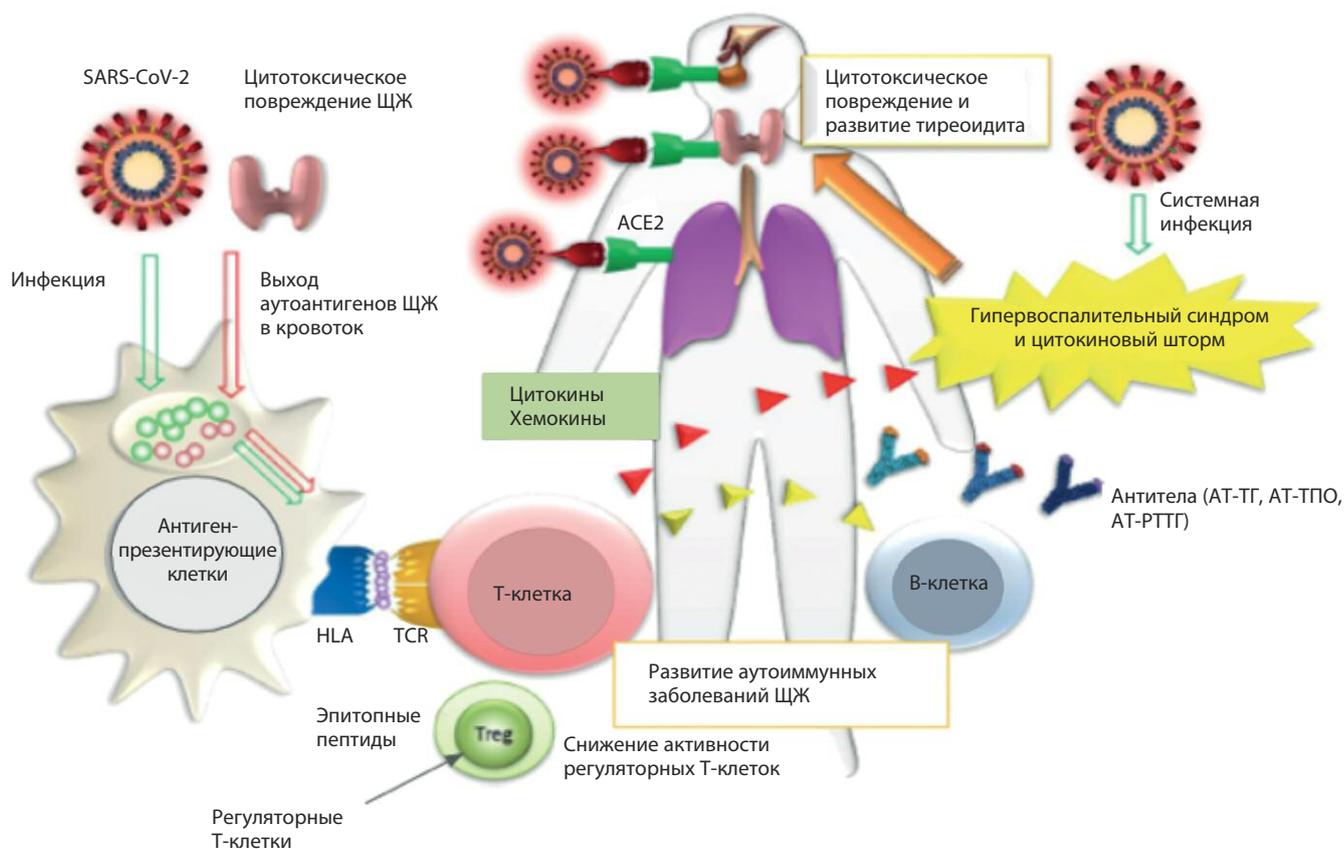
Предполагается, что гипервоспалительный синдром при COVID-19 может способствовать манифестации и эндокринных аутоиммунных заболеваний, включая болезнь Грейвса и хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото, а также приводить к активации предшествующего их латентного течения с формированием клинически развернутой картины [35–37].

В недавнем исследовании были представлены доказательства возможной молекулярной мимикрии между белками коронавируса и антигенами тканей человека. В частности, антитела к SARS-CoV-2 давали положительную реакцию с образцами тиреоидной ткани, а эпителиальное картирование показало гомологическое сходство между S-белком, нуклеопротеинами SARS-CoV-2 и антигенами ткани ЩЖ [38].

Предполагаемая последовательность событий и основные звенья патогенеза иммуноопосредованного поражения ЩЖ у пациентов с COVID-19 представлены на рис. 2.

Как видно из представленных данных, SARS-CoV-2 поражает системы органов через звенья приобретенного и

Рис. 2. Предполагаемый не прямой механизм повреждения щитовидной железы при COVID-19 (адаптировано: H. Inaba, T. Aizawa, 2021 [39]).  
 Fig. 2. The alleged indirect mechanism of thyroid damage in COVID-19 (adapted from H. Inaba, T. Aizawa, 2021 [39]).



врожденного иммунитета. На поверхности главного комплекса гистосовместимости антигенпрезентирующей клетки представлен эпитопный пептид SARS-CoV-2, который распознается Т-клетками. Развитие гипервоспалительного синдрома и цитокинового шторма ведет к цитотоксическому повреждению ЩЖ иммунными клетками с развитием тиреоидита. Возникновение аутоиммунного заболевания ЩЖ или активация уже существующей латентной патологии происходит вследствие попадания аутоантигенов ЩЖ в системный кровоток, которые также представляются главным комплексом гистосовместимости на поверхности антигенпрезентирующей клетки.

Таким образом, гипотеза о взаимосвязи SARS-CoV-2 с различными поражениями ЩЖ вследствие иммуноопосредованных механизмов, несомненно, заслуживает дальнейшего изучения.

### Дисфункция щитовидной железы на фоне применения лекарственных препаратов для лечения COVID-19

На сегодняшний день известно, что на показатели тиреоидного статуса могут влиять препараты, применяемые для лечения новой коронавирусной инфекции.

Так, известно, что глюкокортикостероиды (ГКС) обладают выраженными противовоспалительным и иммуносупрессивными действиями, благодаря чему широко ис-

пользуются при лечении COVID-19 средней и тяжелой степени. В то же время ГКС могут оказывать влияние на уровень ТТГ и периферических гормонов ЩЖ.

Результаты исследования M. Samuels показали, что физиологические колебания уровня эндогенного кортизола могут контролировать секрецию ТТГ. При этом минимальные значения ТТГ наблюдались в те периоды времени, когда уровень кортизола был наиболее высоким [40]. Вероятно, ГКС подавляют секрецию ТТГ за счет прямого действия на тиреотрофы и снижения экспрессии генов тиреотропин-релизинг-гормона в гипоталамусе [41, 42]. Установлено, что снижение уровня ТТГ наблюдалось даже при лечении низкими дозами дексаметазона [43]. В работе M. Elston и соавт. был описан случай снижения уровня ТТГ и свободного трийодтиронина (Т3) в первые 8–48 ч после однократного назначения 8 мг дексаметазона [44].

Кроме этого, ГКС оказывают периферическое действие за счет снижения активности дейодиназы 3-го типа и уменьшения уровня Т3, что ведет к усилению превращения Т4 в реверсивный Т3 [45]. Также в исследовании A. Bianco и соавт. было показано, что низкий уровень Т3 после приема высоких доз ГКС может быть связан с увеличением клиренса Т3 путем 5-дейодирования, осуществляемого дейодиназой 3-го типа [46]. Еще одной причиной снижения уровня свободного Т3 служит нарушение периферической конверсии Т4 в Т3 [47].

С особым вниманием следует оценивать тиреоидный статус и у пациентов, получающих терапию гепаринами. O. Koulouri и соавт. в своей работе показали, что гепарины способны вытеснять гормоны ЩЖ из связи с рецептором ТТГ, что в дальнейшем может отразиться на уровнях свободных Т3 и Т4 при лабораторном определении [48]. Показано, что гепарин высвобождает эндотелиальную липопротеинлипазу из эндотелия, что приводит к повышению концентрации неэстерифицированных жирных кислот в плазме крови, которые, в свою очередь, конкурируют с тиреоидными гормонами за сайты связывания на рецепторе ТТГ. Известно, что данный эффект наиболее выражен в случае длительного хранения образцов крови перед выполнением анализа [49, 50].

Важным компонентом терапии новой коронавирусной инфекции у пациентов с тяжелым течением заболевания являются ингибиторы ИЛ-6. В настоящий момент не описано случаев негативного влияния данной группы препаратов на функцию ЩЖ. Более того, тоцилизумаб (один из препаратов, применяющихся для лечения цитокинового шторма) нашел свое применение в эндокринологической практике, показав эффективность при лечении эндокринной офтальмопатии. Отмечено, что при терапии тоцилизумабом у пациентов с болезнью Грейвса наблюдаются снижение фракции стимулирующих анти-

тел и увеличение фракции нестимулирующих антител к рецептору ТТГ, при этом общий уровень антител к рецептору ТТГ не снижается [51, 52]. Данных о нарушении тиреоидного статуса на фоне терапии тоцилизумабом в настоящий момент не представлено. Таким образом, на сегодняшний день не отмечаются негативные в отношении ЩЖ эффекты применения ингибиторов ИЛ-6.

## Заключение

На сегодняшний день дисфункцию ЩЖ можно рассматривать как одно из проявлений новой коронавирусной инфекции. Дальнейшего изучения, несомненно, заслуживают не только механизмы повреждения ЩЖ, но и вопросы влияния лекарственных препаратов, применяемых для лечения COVID-19. Уточнение патогенетических аспектов поражения ЩЖ, вызванного SARS-CoV-2, может иметь клиническое значение для выбора тактики ведения пациентов как в острый, так и постковидный периоды инфекции.

**Конфликт интересов.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2020-901 от 13.11.2020).

**Conflict of interests.** The study was sponsored by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901 dated 13.11.2020).

## Литература / References

1. *Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020; 5 (4): 536–44.*
2. *Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. BMJ 2020; 368.*
3. *Coperchini F, Chiovato L, Croce L et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine Growth Factor Rev 2020; 53: 25–32.*
4. *Giovanella L, Ruggeri RM, Ovčariček PP et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. Clin Transl Imaging 2021; 11: 1–8.*
5. *Walls AC, Park YJ, Tortorici MA et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell 2020; 181 (2): 281–92.*
6. *Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020; 367 (6483): 1260–3.*
7. *Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty 2020; 9 (1): 45.*
8. *Rotondi M, Coperchini F, Ricci G et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. J Endocrinol Invest 2021; 44 (5): 1085–90.*
9. *Facchiano A, Facchiano F, Facchiano A. An investigation into the molecular basis of cancer comorbidities in coronavirus infection. FEBS Open Bio 2020; 10 (11): 2363–74.*
10. *Wong DWL, Klinkhammer BM, Djurdjaj S et al. Multisystemic Cellular Tropism of SARS-CoV-2 in Autopsies of COVID-19 Patients. Cells 2021; 10 (8): 1900. DOI: 10.3390/cells10081900*
11. *Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. Antiviral Res 2020; 177.*
12. *Davis PJ, Lin HY, Herbergs A et al. Coronaviruses and integrin  $\alpha\beta 3$ : does thyroid hormone modify the relationship? Endocr Res 2020; 45 (3): 210–5.*
13. *Daly JL, Simonetti B, Klein K et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science 2020; 370 (6518): 861–5.*
14. *Kothandaraman N, Anantharaj R, Xue B et al. COVID-19 Endocrinopathy with Hindsight from SARS. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 2021; 320 (1): E139–50.*
15. *Kerslake R, Hall M, Randeva HS et al. Coexpression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV2 infection mediators: Potential implications beyond loss of smell as a COVID19 symptom. Int J Mol Med 2020; 46 (3): 949–56.*
16. *Pellegrino R, Cooper KW, Di Pizio A et al. Corona viruses and the chemical senses: Past, present, and future. Chem Senses 2020; 45 (6): 415–22.*
17. *Bradley BT, Maioli H, Johnston R et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series [published correction appears in Lancet 2020; 396 (10247): 312]. Lancet 2020; 396 (10247): 320–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2*
18. *Ding Y, He L, Zhang Q et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. J Pathol 2004; 203 (2): 622–30.*
19. *Gu J, Gong E, Zhang B et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. J Exp Med 2005; 202 (3): 415–24.*
20. *Wei L, Sun S, Xu CH et al. Pathology of the Thyroid in Severe Acute Respiratory Syndrome. Hum Pathol 2007; 38: 95–102.*
21. *Yao XH, TY L, ZC H et al. Histopathological study of new coronavirus pneumonia (COVID-19) in three patients. Chin J Pathol 2020; 49.*
22. *Hanley B, Naresh K, Roufousse C et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe Published 2020; 1 (6): 245–53.*
23. *Tanda ML, Ippolito S, Gallo D et al. SARS-CoV-2 detection in primary thyroid sarcoma: coincidence or interaction? J Endocrinol Invest 2022; 5: 1–5.*
24. *Wei L, Sun S, Zhang J et al. Endocrine Cells of the Adenohypophysis in Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Biochem Cell Biol 2010; 88 (4): 723–30.*
25. *Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). J Med Virol 2020; 92 (7): 699–702.*
26. *Marshall M. Covid's Toll on Smell and Taste: What Scientists do and Don't Know. Nature 2021; 589 (7842): 342–3.*
27. *Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science 2020; 368 (6490): 473–4.*
28. *Lania A, Sandri MT, Cellini M et al. Thyrotoxicosis in Patients With COVID-19: The THYRCOV Study. Eur J Endocrinol 2020; 183: 381–7.*

29. Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI et al. A Case of Postpartum Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Infection. *Endocr J* 2021; 68 (3): 371–4.
30. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D et al. Sars-CoV-2-Related Atypical Thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 739–41.
31. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506.
32. Ruggeri RM, Campenni A, Deandreis D et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Review of Clinical Immunology* 2021; 17 (7): 737–59.
33. Anaya JM, Monsalve DM, Rojas M et al. Latent rheumatic, thyroid and phospholipid autoimmunity in hospitalized patients with COVID-19. *J Transl Autoimmun* 2021; 4: 100091.
34. Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses* 2020; 145: 110345.
35. Tee LY, Hajanto S, Rosario BH. Covid-19 Complicated by Hashimoto's Thyroiditis. *Singapore Med J* 2021; 62 (5): 265.
36. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. Sars-COV-2 as a Trigger for Autoimmune Disease: Report of Two Cases of Graves' Disease After COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2020; 43: 1527–8.
37. Harris A, Al Mushref M. Graves' Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *AACE Clin Case Rep* 2021; 7 (1): 14–6.
38. Aristo V, Elroy V, Datis K. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases. *Front Immunol* 2021; 19: 11.
39. Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid-Progress and Perspectives. *Front. Endocrinol* 2021; 12: 708333.
40. Samuels MH. Effects of variations in physiological cortisol levels on thyrotropin secretion in subjects with adrenal insufficiency: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (4): 1388–93.
41. John CD, Christian HC, Morris JF et al. Kinase-dependent regulation of the secretion of thyrotrophin and luteinizing hormone by glucocorticoids and annexin 1 peptides. *J Neuroendocrinol* 2003; 15 (10): 946–57.
42. Alkemade A, Unmehopa UA, Wiersinga WM et al. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (1): 323–7.
43. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T et al. The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121 (1): 95–100.
44. Elston MS et al. Duration of cortisol suppression following a single dose of dexamethasone in healthy volunteers: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Anaesth Intens Care* 2013; 41: 596–601.
45. LoPresti JS, Eigen A, Kaptein E et al. Alterations in 3,3',5'-triiodothyronine metabolism in response to propylthiouracil, dexamethasone, and thyroxine administration in man. *J Clin Invest* 1989; 84 (5): 1650–6. DOI: 10.1172/JCI114343
46. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B et al. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23 (1): 38–89. DOI: 10.1210/edrv.23.1.0455
47. Burr WA et al. Effect of a single dose of dexamethasone on serum concentrations of thyroid hormones. *Lancet* 1976; 308: 58–61.
48. Koulouri O, Moran C, Halsall D et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 745–62.
49. Mendel CM, Frost PH, Cavalieri RR. Effect of free fatty acids on the concentration of free thyroxine in human serum: the role of albumin. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63 (6): 1394–9.
50. Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65 (6): 1259–64.
51. Vanucchi G, Campi I, Bonomi M et al. Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 436–43.
52. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid* 2006; 16: 709–10.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Михайлова Арина Алексеевна** – ординатор каф. по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

E-mail: armikhaylova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6066-3525; eLibrary SPIN: 8835-5931

**Arina A. Mikhailova** – Medical Resident, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: armikhaylova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6066-3525; eLibrary SPIN: 8835-5931

**Лагутина Дарья Ивановна** – ординатор каф. по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

E-mail: daria.lagutina.i@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6198-5278

**Dar'ya I. Lagutina** – Medical Resident, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: daria.lagutina.i@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6198-5278

**Черникова Алёна Тимуровна** – мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: arabicaa@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4878-6909; eLibrary SPIN: 6051-7214

**Alena T. Chernikova** – Research Assistant, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: arabicaa@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4878-6909; eLibrary SPIN: 6051-7214

**Радугин Федор Михайлович** – аспирант каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: radugin.f.m@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3224-1573; eLibrary SPIN: 7043-3620

**Fedor M. Radugin** – Graduate Student, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: radugin.f.m@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3224-1573; eLibrary SPIN: 7043-3620

**Быстрова Анна Андреевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»; вед. науч. сотр. НИЛ диабетологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: abystrova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0904-8575; eLibrary SPIN: 5188-6011

**Anna A. Bystrova** – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Almazov National Medical Research Centre. E-mail: abystrova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0904-8575; eLibrary SPIN: 5188-6011

**Каронова Татьяна Леонидовна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. НИЛ клинической эндокринологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1547-0123; eLibrary SPIN: 3337-4071

**Tat'yana L. Karonova** – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre; Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1547-0123; eLibrary SPIN: 3337-4071

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.02.2022

# Ожирение в эпоху пандемии COVID-19: фактор неблагоприятного прогноза

О.Е. Ирышкин<sup>1</sup>, А.В. Таганов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АНО ДПО «Академия медицинского образования», Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Olegiryshkin@mail.ru

## Аннотация

Вспышка коронавирусной инфекции (COVID-19) стала всемирным кризисом в области здравоохранения. Характер пандемии и трудности лечения диктуют необходимость определения неблагоприятных прогностических факторов, а также сопутствующих заболеваний, которые усугубляют течение основного заболевания. Как показывают многие клинические исследования, ожирение связано с повышенным риском заражения COVID-19, госпитализацией и более тяжелым течением по сравнению с людьми с нормальной массой тела. В данном обзоре описаны основные эпидемиологические и патофизиологические данные по влиянию ожирения на течение COVID-19, обсуждены возможности лечения.

**Ключевые слова:** ожирение, COVID-19, фактор риска, эпидемиология, патофизиология.

**Для цитирования:** Ирышкин О.Е., Таганов А.В. Ожирение в эпоху пандемии COVID-19: фактор неблагоприятного прогноза. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 36–42. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.p011

## Obesity in the era of COVID-19 pandemic: factor of poor prognosis

Oleg E. Iryshkin<sup>1</sup>, Aleksey V. Taganov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Academy of Medical Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Olegiryshkin@mail.ru

## Abstract

The outbreak of coronavirus infection (COVID-19) caused the global crisis in healthcare. Both nature of the pandemic and obstacles to treatment dictate the need to define the adverse prognostic factors and concomitant diseases that exacerbate the disease. As many clinical trials indicate, obesity is associated with the increased risk of COVID-19 infection, hospitalization, and more severe course compared to individuals with normal weight. The review describes the main epidemiological and pathophysiological data on the impact of obesity on the course of COVID-19. The treatment options are discussed.

**Key words:** obesity, COVID-19, risk factor, epidemiology, pathophysiology.

**For citation:** Iryshkin O.E., Taganov A.V. Obesity in the era of COVID-19 pandemic: factor of poor prognosis. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 36–42. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.p011

## Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – это текущая вспышка пандемии, вызванная новым коронавирусом, который в настоящее время называется коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Вирус представляет собой оболочечный РНК-вирус, выделенный у людей и диких животных, который был впервые обнаружен в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай [1]. 30 января 2020 г. ВОЗ объявила COVID-19 всемирной пандемией [2], которая бросила вызов системам здравоохранения во всем мире. Внимание научного сообщества приковано к поиску наиболее уязвимых групп населения.

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний. Основным критерием диагностики является индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> у лиц европеоидной расы и  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> у лиц монголоидной расы [3], в некоторых странах, таких как Китай, применяется пороговое значение ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> [4]. Распространенность ожирения во всем мире почти утроилась за период с 1975 по 2016 г. В 2016 г. 39% взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, а 13% страдали ожирением (650 млн) [5]. Ожирение является фактором риска

развития неинфекционных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, заболевания опорно-двигательного аппарата, некоторые виды рака [5]. По мере увеличения распространенности появляется все больше данных о взаимосвязи с инфекционными заболеваниями, в том числе вирусными. Предыдущие эпидемии гриппа показали, что пациенты с ожирением и сахарным диабетом имели более неблагоприятный прогноз [6], чаще нуждались в госпитализации [7], лечении в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [8] и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [9] при поражении гриппом (H1N1). Также ранее указывалась сильная корреляция между ожирением и осложнениями вирусных заболеваний, вызванных другими коронавирусами (SARS, MERS). Существует генетическое сходство между SARS-CoV-2 (COVID-19), SARS-CoV (80%) и MERS-CoV (50%) [10]. В последнее время появляется все больше данных о связи ожирения с течением новой коронавирусной инфекции.

## Эпидемиологические данные

Предварительные данные из Ухани (Китай) показали, что 88,24% умерших от COVID-19 пациентов в критическом состоянии имели ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с 18,95% выживших ( $p < 0,001$ ) [11]. В другом китайском исследовании у людей с ожирением (ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>) был

повышен риск тяжелой пневмонии (отношение шансов – ОШ 3,40; 95% доверительный интервал – ДИ 1,40–8,26;  $p=0,007$ ) [12]. По данным североамериканского регистра COVID-NET, 48,3% заболевших страдали ожирением, что являлось основным фактором риска у людей моложе 65 лет [13]. В другом исследовании, проведенном в Нью-Йорке ( $n=5700$ ), ожирение присутствовало у 41,7% пациентов, а ИМТ $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> был основным фактором риска госпитализации в ОИТ (ОШ 6,16; 95% ДИ 1,42–26,66) [14]. Также было показано, что морбидное ожирение (ИМТ $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) независимо от других факторов связано со смертностью (скорректированное ОШ 5,1; 95% ДИ 2,3–11,1) у людей моложе 50 лет с уменьшением риска среди пожилых [15]. С. Petrilli и соавт. провели перекрестный анализ всех пациентов с лабораторно подтвержденной COVID-19-инфекцией в Нью-Йорке в период с 1 марта 2020 г. по 2 апреля 2020 г. Из 4103 пациентов 445 потребовалась ИВЛ, 162 (36,4%) из которых скончались. Всего 1100 пациентов (26,8%) страдали ожирением, при этом госпитализированные пациенты также имели ожирение (39,8% против 14,5%). Более того, ИМТ $>40$  кг/м<sup>2</sup> оказался наиболее сильным фактором риска госпитализации (ОШ 6,2; 95% ДИ 4,2–9,3) [16]. Метаанализ, проведенный J. Yang и соавт., в который были включены результаты 9 исследований, показал, что пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют более высокий ИМТ, чем пациенты с нетяжелой формой (средневзвешенная разность 2,67; 95% ДИ 1,52–3,82). У пациентов с ожирением наблюдались тяжелое течение и худший прогноз (ОШ 2,31; 95% ДИ 1,3–4,12) [17]. Согласно отчету Национального аудиторско-исследовательского центра интенсивной терапии (ICNARC) о 8699 пациентах с COVID-19, находящихся на лечении в ОИТ в Англии (опубликовано 15 мая 2020 г.), 35,2% пациентов имели избыточную массу тела, 31,0% страдали ожирением (ИМТ 30–40 кг/м<sup>2</sup>), а 7,6% имели крайнюю степень (ИМТ $>40$  кг/м<sup>2</sup>).

### Механизмы прогрессирования COVID-19 при ожирении

Известно, что ожирение связано с вялотекущим провоспалительным состоянием, характеризующимся повышенным уровнем цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ , интерлейкина интерлейкина-6 – ИЛ-6), что приводит к дисрегуляции врожденного и адаптивного иммунного ответов и к повышенной восприимчивости к инфекциям, недостаточному ответу на лечение противовирусными средствами и снижению эффективности вакцинирования [18, 19]. У людей с ожирением наблюдается более слабый Т-клеточный ответ (CD4+ и CD8+) вместе с лимфоцитопенией, вторичной по отношению к инфекции и апоптозу, вызванным COVID-19 [20]. В этой ситуации более высокая доля макрофагов способствует быстрому высвобождению воспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), что играет заметную роль в полиорганной недостаточности, связанной с инфекцией COVID-19 [21]. К тому же макрофаги являются наиболее распространенными воспалительными клетками в жировой ткани и имеют свойство переходить из противовоспалительного (M2) в провоспалительное (M1) состояние [22].

Сывороточный амилоид А представляет собой адипокин, секретируемый адипоцитами, который может действовать непосредственно на макрофаги, увеличивая выработку ими воспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 [23].

Путь проникновения SARS-CoV-2 в организм человека включает взаимодействие вируса с ренин-ангиотензиновой системой (РАС), в частности с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), который экспрессируется в альвеолярном эпителии легких, сердца, эндотелия сосудов, почек, поджелудочной железы и кишечника. После контакта с вирусом экспрессия рецепторов АПФ-2 подавляется, что приводит к накоплению ангиотензина II, который, как полагают, ответствен за повреждение легочной ткани и респираторный дистресс-синдром из-за его сосудосуживающих и фиброзирующих свойств [24]. Высокие уровни ангиотензина II в легких вызывают сужение сосудов легких, приводящее к несоответствию вентиляции/перфузии и гипоксемии, а также к воспалению и окислительному повреждению, способствуя острому повреждению легких [25].

Хотя прямых доказательств инфицирования жировой ткани SARS-CoV-2 нет, известно, что рецептор АПФ-2 также экспрессируется в этой ткани. Существует вероятность того, что внутригрудной (легкие), периренальный (почки), эпикардальный (сердце) и мезентериальный (кишечный) жир может служить резервуаром и мишенью для распространения вируса [26]. Это может быть объяснением того, что люди с ожирением имеют более высокую вирусную нагрузку и более длительное время распространения.

Ожирение также ассоциировано с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, при которых наблюдаются гиперкоагуляция и склонность к тромбозам, что также определяет более неблагоприятный прогноз в отношении COVID-19 [27]. Жировая ткань и адипоциты производят лептин и другие молекулы, влияющие на сердечно-сосудистую функцию. Секретия этих веществ осуществляется посредством различных эндокринных, аутокринных и паракринных механизмов и, как предполагается, приводит к опосредованным цитокинами воспалительным изменениям в печени, системному воспалению и атеросклерозу [28]. Имеются данные об эндотелиальной дисфункции при ожирении, которая возникает в результате дисбаланса продукции сосудорасширяющих и сосудосуживающих агентов. Эти изменения подталкивают сосудистый эндотелий к протромботическим и проатерогенным состояниям и гиперактивации тромбоцитов, повышенной адгезии лейкоцитов, вазоконстрикции, прооксидации, воспалительной реакции, что в конечном итоге ведет к нарушению гемостаза, атеросклерозу и тромбозу [29].

Также избыточная жировая ткань, преимущественно абдоминальная, ухудшает функцию легких из-за уменьшения экскурсии диафрагмы, а вместе с этим и вентиляции, что приводит к снижению уровня насыщения крови

кислородом. Ожирение приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей воздушному потоку, сокращению дыхательной мускулатуры, меньшему расширению легочной ткани. Это, в свою очередь, ведет к гиповентиляции, легочной гипертензии и апноэ во сне [30]. Одним из осложнений ожирения является синдром обструктивного апноэ во сне, что может привести к повторной обструкции дыхательных путей у пациентов с COVID-19, усугублению провоспалительных процессов в легких [31]. Кроме того, ожирение связано со снижением резервного объема выдоха, функциональной способности и растяжимости дыхательной системы. Поскольку SARS-CoV-2 – это вирус, который в основном поражает дыхательную систему, ожирение у пациентов еще больше ухудшит их дыхательную функцию во время инфекции COVID-19 и может даже подвергнуть их риску осложнений [32].

Еще одним распространенным явлением у людей с ожирением является дефицит витамина D [33]. Помимо воздействия на костный метаболизм витамин D играет важную роль в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета [34], как снижая экспрессию провоспалительных цитокинов, так и в контроле PAC, увеличивая экспрессию рецепторов АПФ-2 [35].

### Лечение ожирения в период пандемии COVID-19

Пандемия внесла свои изменения во многие системы здравоохранения, в которых большая роль отводится телемедицине. В дополнение к резкому сокращению количества очных посещений пациенты с ожирением страдают от нехватки финансирования фармакологического лечения, трудностей с доступом к образовательной, психологической или нутритивной помощи, а также от увеличения очередей на бариатрическую хирургию [36]. Стигматизация людей с ожирением также может привести к тому, что обращение за помощью откладывается на длительный срок [37]. Однако, несмотря на трудности, у нас есть полезные инструменты для сдерживания потенциальной восприимчивости людей с ожирением к COVID-19. Во-первых, контроль сопутствующих заболеваний, которые приводят к накоплению факторов риска уязвимости к инфекциям и ухудшению исходов болезни. Во-вторых, активные терапевтические меры, изменение образа жизни, что помогает снизить провоспалительную активность и восстановить иммунный баланс. Европейская ассоциация по изучению ожирения советует обращать внимание на потребление энергии (обязательно присутствие белков), расход энергии (умеренная физическая активность и занятия в малолюдных местах в период карантина), соблюдение режима сна (продолжительность и качество), а также психическое здоровье [38].

Несмотря на соблюдение рекомендаций, в условиях продолжающейся пандемии необходимо под другим углом взглянуть на роль препаратов, снижающих риски развития тяжелого течения заболевания у пациентов с ожирением. В этой связи новые научные данные в отношении уже известных препаратов особенно значимы для

практикующих врачей в условиях встречи двух пандемий – COVID-19 и ожирения. Уже доказано, что метформин оказывает позитивное влияние на течение новой коронавирусной инфекции. Снижение массы тела, вызванное применением метформина, оказывает умеренный проактивный эффект у пациентов с COVID-19, особенно у пожилых людей.

Действие метформина направлено на снижение рисков развития тяжелого течения, что обусловлено многочисленными эффектами, направленными на патогенетические аспекты как ожирения, так и COVID-19: влияние на экспрессию/стабилизацию АПФ-2, снижение инсулинорезистентности, контроль уровня глюкозы в крови, поддержание баланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, противовоспалительное действие, ингибирование кризиса ИЛ-6, уменьшение образования тромбов, модуляция состава микробиоты кишечника, уменьшение количества нейтрофилов, улучшение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов и др. [39–41].

Клиницисты обратили внимание на терапевтические эффекты препаратов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в контексте их использования у пациентов с COVID-19. По мнению ученых, данная группа препаратов обладает противовоспалительными свойствами, опосредованными за счет уменьшения нескольких провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 и ФНО. СИОЗС также могут быть полезны для пациентов с COVID-19 благодаря их ингибирующему действию на систему кислотной сфингомиелиназы/керамида, которая может играть важную роль в инфекции SARS-CoV-2 [42].

Исследователи из США (Т. Oskotsky и соавт., 2021) выявили, что прием определенной группы антидепрессантов – СИОЗС существенно снижает риск смерти при коронавирусной инфекции. В когортном исследовании отмечали снижение смертности на 8% среди пациентов, которым назначали любой СИОЗС, что свидетельствует о том, что они эффективны и могут стать терапевтическим вариантом для снижения смертности среди пациентов с COVID-19 [43].

В настоящее время продолжается поиск новых препаратов, направленных на решение проблемы коморбидных пациентов в условиях COVID-19. С учетом стремительно возникшей пандемии, одни из принципиальных аспектов поиска методов терапии – обращение к уже имеющимся молекулам или комбинациям, которые показали высокую эффективность и безопасность, а также новый взгляд на принципы терапевтического воздействия с учетом польза/риск.

В условиях пандемии препараты базовой терапии ожирения получили новые полезные «акценты», связанные с влиянием на снижение массы тела, и ряд значимых эффектов: влияние на экспрессию/стабилизацию АПФ-2, поддержание баланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, противовоспалительное действие, ингибирование кризиса ИЛ-6, уменьшение образования тромбов и др. В свою очередь комбинированные препараты, полезные терапевтические

эффекты которых потенцируются и позитивно влияют на патогенетические механизмы у коморбидных пациентов в условиях пандемии, являются наиболее оптимальной альтернативой в контексте снижения рисков утяжеления состояния, улучшают качество жизни и способствуют восстановлению метаболического здоровья.

Так, фиксированная комбинация метформина и сибутрамина (Редуксин® Форте) позволяет ожидать многоцелевое воздействие на звенья патогенеза как новой коронавирусной инфекции, так и ожирения по причине плейотропности терапевтических эффектов, что позволит снизить риски утяжеления состояния у пациентов с ожирением и по праву займет лидирующие позиции в арсенале врача при выборе оптимальной терапии.

По данным исследований, проведенных на территории Российской Федерации, было установлено, что применение препарата Редуксин® Форте (метформин + сибутрамин) у пациентов с ожирением позволяет добиться значимого снижения массы тела, в том числе за счет уменьшения количества висцерального жира, и одновременно воздействовать на основные патогенетические звенья формирования и прогрессирования патологических процессов, связанных с ожирением. Следует учитывать широкий спектр плейотропных эффектов метформина, включая кардиопротективные свойства, а также положительное влияние снижения массы тела на состояние органов и тканей, которые способствуют повышению безопасности лечения препаратом Редуксин® Форте [44].

Редуксин® Форте, согласно междисциплинарным клиническим рекомендациям «Лечение ожирения и коморбидных состояний», благодаря комбинации сибутрамин + метформин (Редуксин® Форте), позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела, что позволяет легче переносить вирусные респираторные заболевания, включая новую коронавирусную инфекцию [45, 46].

Необходимо уделять больше внимания своевременной диагностике в данной группе населения. Контактировавшие или проживающие в районах с высоким риском заражения COVID-19, особенно те, у кого впоследствии развились симптомы ОРВИ (например, простуда, кашель, насморк, лихорадка), должны быть обследованы на предмет заражения как можно раньше. Больные COVID-19 с ожирением в возрасте старше 60 лет должны быть госпитализированы как можно скорее. Во время лечения следует продолжать прием сахароснижающей, гиполипидемической и гипотензивной терапии; контролировать уровень глюкозы и липидов в крови, артериального давления [45]; показатели воспалительного (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , С-реактивный белок) и иммунного ответа (иммуноглобулин, CD4+, CD8+) для своевременного предотвращения цитокинового шторма [46].

Что касается основного лечения ожирения, то необходима постановка реалистичных целей в отношении

снижения массы тела, что позволит в дальнейшем ее удержать. Сбалансированные гипокалорийные диеты приводят к клинически значимой потере веса. Аэробные тренировки являются оптимальными для уменьшения жировой массы, в то время как программы, включающие силовые тренировки, необходимы для увеличения мышечной массы. Еще одним неотъемлемым компонентом лечения является когнитивно-поведенческая терапия, позволяющая сформировать здоровое пищевое поведение. Помимо изменения образа жизни лечение ожирения может быть дополнено медикаментозной терапией. Наиболее эффективным способом лечения является бариатрическая хирургия, которую рассматривают в случае крайней степени ожирения/в сочетании с множественными осложнениями или при неэффективности других методов [47]. Медикаментозная терапия рекомендована при неэффективности немедикаментозных методов (отсутствие снижения массы тела на 5–10% в течение 3–6 мес), и/или на этапе удержания достигнутого результата, и/или при наличии коморбидных заболеваний в комплексе с изменением образа жизни. В настоящее время на территории РФ зарегистрировано 3 основных препарата для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин (в том числе в комбинации с микрокристаллической целлюлозой, метформином), лираглутид. Каждый из препаратов имеет свои преимущества и противопоказания к назначению, побочные эффекты. Поэтому лечение требует индивидуального подхода к выбору препарата и обязательного врачебного наблюдения [3].

Ожирение – наиболее серьезное сопутствующее заболевание у пациентов с COVID-19, значительно влияющее на тяжелое течение, также увеличивает частоту летальных исходов [48]. Этот факт доказывает целесообразность раннего применения препаратов этиотропной терапии, которая регламентирована Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции, версия 15, от 22.02.2022». В данном случае речь идет о препаратах с доказанным механизмом прямого противовирусного действия, имеющих высокий профиль безопасности, и доказавших свою эффективность в клинических исследованиях, – фавипиравир (Арепливир) и молнупиравир (Эсперавир), назначение которых предотвращает прогрессирование заболевания до более тяжелой формы и развитие угрожающих жизни состояний, что особенно важно у пациентов с ожирением.

Своевременное включение в схему лечения пациентов с COVID-19, страдающих ожирением, препаратов прямой противовирусной терапии, не только вызывает регресс катарально-лихорадочного синдрома, элиминирует вирус, но и положительно влияет на динамику состояния легочной ткани (по данным компьютерной томографии), что особо значимо у коморбидных пациентов [49].

Клинически доказано, что у пациентов с ожирением снижаются частота тяжелого течения и летальные исходы коронавирусной инфекции на фоне приема препаратов фавипиравир и молнупиравир [50–52].

Новая форма выпуска Арепливир (фавипиравир) для парентерального введения благодаря выгодным фармакокинетическим параметрам позволяет обеспечить более быстрое и выраженное терапевтическое действие, опосредованное достижением полной элиминации вируса, что определяет снижение риска развития тяжелого течения и попадания в отделение реанимации и интенсивной терапии, что особенно значимо у пациентов с ожирением. Назначение этиотропной противовирусной терапии в условиях пандемии у пациентов с ожирением снижает нагрузку на систему здравоохранения в контексте фармакоэкономической целесообразности: ускоряет выздоровление и снижает риск развития постковидных осложнений [53].

## Литература / References

- Centers for Disease Control and Prevention 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. CDC, 2020. Available at: [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html)
- Wee S-L, McNeil GD, Hernández JC. W.H.O. declares global emergency as Wuhan coronavirus spreads. *New York Times*, 30 January 2020.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм* 2021; 18 (1): 5–99. DOI: 10.14341/omet12714  
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A. et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism* 2021; 18 (1): 5–99. DOI: 10.14341/omet12714 (in Russian)].
- Zhang X, Zhang M, Zhao Z et al. Geographic Variation in Prevalence of Adult Obesity in China: Results From the 2013–2014 National Chronic Disease and Risk Factor Surveillance. *Ann Intern Med* 2020; 172 (4): 291. DOI: 10.7326/M19-0477
- Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A et al. Morbid Obesity as a Risk Factor for Hospitalization and Death Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Disease. *PLoS One* 2010; 5 (3): e9694. DOI: 10.1371/journal.pone.0009694
- Moser J-AS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA et al. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza Other Respi Viruses* 2019; 13 (1): 3–9. DOI: 10.1111/irv.12618
- Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J et al. Factors associated with severe disease in hospitalized adults with pandemic (H1N1) 2009 in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (5): 738–46. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03362.x
- Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I et al. Impact of Obesity in Patients Infected With 2009 Influenza A(H1N1). *Chest* 2011; 139 (2): 382–6. DOI: 10.1378/chest.10-1160
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Metab* 2020; 318 (5): E736–41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020
- Peng YD, Meng K, Guan HQ et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48: 450–5. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
- Cai Q, Chen F, Wang T et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020; 43 (7): 1392–8. DOI: 10.2337/dc20-0576
- Garg S, Kim L, Whitaker M et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (15): 458–64. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323 (20): 2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Klang E, Kassim G, Soffer S et al. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity* 2020; 28 (9): 1595–9. DOI: 10.1002/oby.22913

## Заключение

Ожирение является проблемой общественного здравоохранения как с экономической, так и с социальной точки зрения. Многие исследования показали, что ожирение является независимым фактором риска госпитализации при COVID-19, а также связано с повышенной заболеваемостью и смертностью. Основную роль в уязвимости данной группы пациентов играют ассоциированные с ожирением заболевания, нарушение дыхательной функции, дефекты как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Поэтому необходимо усиление действий, направленных как на профилактику, так и лечение ожирения наравне с другими хроническими заболеваниями.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

- Petrilli CM, Jones SA, Yang J et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
- Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93 (1): 257–61. DOI: 10.1002/jmv.26237
- Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obes Rev* 2015; 16 (12): 1017–29. DOI: 10.1111/obr.12320
- Richard C, Wadowski M, Goruk S et al. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5 (1): e000379. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000379
- Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (5): 269–70. DOI: 10.1038/s41577-020-0308-3
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Metab* 2020; 318 (5): E736–41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117 (1): 175–84. DOI: 10.1172/JCI29881
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6 (10): 772–83. DOI: 10.1038/nri1937
- Cheng H, Wang Y, Wang G. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92 (7): 726–30. DOI: 10.1002/jmv.25785
- Kuba K, Imai Y, Rao S et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11 (8): 875–9. DOI: 10.1038/nm1267
- Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity* 2020; 28 (7): 1191–4. DOI: 10.1002/oby.22843
- Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16 (7): 341–2. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
- Mangge H, Almer G, Truschnig-Wilders M et al. Inflammation, Adiponectin, Obesity and Cardiovascular Risk. *Curr Med Chem* 2010; 17 (36): 4511–20. DOI: 10.2174/092986710794183006
- Kwaifia IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules* 2020; 10 (2): 291. DOI: 10.3390/biom10020291
- Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12 (9): 755–67. DOI: 10.1080/17476348.2018.1506331
- Memtsoudis SG, Ivascu NS, Pryor KO, Goldstein PA. Obesity as a risk factor for poor outcome in COVID-19-induced lung injury: the potential role of undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2020; 125 (2): e262–3. DOI: 10.1016/j.bja.2020.04.078
- Huang J-F, Wang X-B, Zheng KI et al. Letter to the Editor: Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. *Metabolism* 2020; 108 (4): 154249. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154249
- Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16 (4): 341–9. DOI: 10.1111/obr.12239

# ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

## Редуксин® Форте

метформин + сибутрамин



### Потенцирование эффекта\*



Повышение  
эффективности  
терапии

### Синергизм действия\*



Улучшение  
переносимости  
терапии

### Фиксированная комбинация\*



Повышение  
приверженности  
к терапии

## УСИЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ В 1 ТАБЛЕТКЕ

#### Редуксин® Форте\*\*

МНН: Метформин + Сибутрамин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, которые содержат метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10,0 мг или метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 15,0 мг. **Показания к применению:** Снижение массы тела при алиментарном ожирении у пациентов с индексом массы тела 27 кг/м<sup>2</sup> и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией или снижением массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, нарушение функции почек и/или печени; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет и старше 65 лет; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт. ст.). **С осторожностью** следует назначать препарат при следующих состояниях: аритмии в анамнезе; хронической недостаточности кровообращения; заболеваниях коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии); глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы; холелитиазе; артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе); неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести; моторных и вербальных тиках в анамнезе; склонности к кровотечению, нарушению свертываемости крови; приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов; лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. **Способ применения и дозы:** Препарат Редуксин® Форте принимается внутрь 1 раз в сутки утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 5% и более, то доза увеличивается до 850 мг + 15 мг в сутки. Лечение препаратом Редуксин® Форте не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым в течение 3-х месяцев лечения не удается достигнуть 5% уровня снижения массы тела. Лечение не следует продолжать, если пациент вновь прибавляет в массу тела 3 кг и более. Длительность лечения не должна превышать 1 года. Лечение препаратом Редуксин® Форте должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями. **Побочное действие:** сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение артериального давления, запор, повышенное потоотделение; лактоацидоз; желудочно-кишечные расстройства; кожные высыпания; нарушение показателей функции печени. Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения, их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, нетяжелый и обратимый характер. Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

### ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

\* Pradum Pundlikrao Indian Journal of Novel Drug Delivery, 9 (1), 2017; А.С. Аметов с соавт. Эндокринология: новости, мнения, обучение, 2019, Т.8, №2  
\*\* Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин® Форте ЛП-005315 от 25.01.19

ООО «ПРОМОМЭД ДМ»

129090, Россия, г. Москва, Проспект Мира д.13, стр. 1, оф. 107/2.  
Тел.: + 7 (495) 640-25-28; факс: + 7 (495) 640-25-27



34. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020; 12 (1): 236. DOI: 10.3390/nu12010236
35. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial – Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 4048–52. DOI: 10.26355/eur-rev\_202004\_20876
36. Dicker D, Bettini S, Farpour-Lambert N et al. Obesity and COVID-19: The Two Sides of the Coin. *Obes Facts* 2020; 13 (4): 430–8. DOI: 10.1159/000510005
37. Obesity-related stigma – hiding in plain sight. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8 (5): 349. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30123-6
38. Fruhbeck G, Baker JL, Busetto L et al. European Association for the Study of Obesity Position Statement on the Global COVID-19 Pandemic. *Obes Facts* 2020; 13 (2): 292–6. DOI: 10.1159/000508082
39. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 108183. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108183. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32360697; PMID: PMC7190487.
40. El-Arabey AA, Abdalla M. Metformin and COVID-19: A novel deal of an old drug. *J Med Virol* 2020; 92 (11): 2293–4. DOI: 10.1002/jmv.25958. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32347974; PMID: PMC7267392.
41. Kow CS, Hasan SS. Metformin use amid coronavirus disease 2019 pandemic. *J Med Virol* 2020; 92 (11): 2401–2. DOI: 10.1002/jmv.26090. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32470199; PMID: PMC7283671.
42. Hoertel N. Do the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants Fluoxetine and Fluvoxamine Reduce Mortality Among Patients With COVID-19? *JAMA Netw Open* 2021; 4 (11): e2136510. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36510. PMID: 34779851.
43. Oskotsky T, Maric I, Tang A et al. Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (11): e2133090. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33090. PMID: 34779847; PMID: PMC8593759.
44. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020; 9 (1): 17–26. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26 [Ametov A.S., P'ianykh O.P., Nevol'nikova A.O. Sovremennye vozmozhnosti upravleniia metabolicheskim zdorov'em u patsientov s ozhireniem i narusheniiami uglevodnogo obmena. *Endokrinologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2020; 9 (1): 17–26. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26 (in Russian)].
45. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера». *Ожирение и метаболизм*. 2016; 1: 36–44 [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romantsova T.I. Strategiiia upravleniia ozhireniem: itogi Vserossiiskoi nabludatel'noi programmy "PrimaVera". *Ozhirenie i metabolizm*. 2016; 1: 36–44 (in Russian)].
46. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18 (1): 5–99. DOI: 10.14341/omet12714 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mel'nichenko G.A. et al. Mezhdistsiplinarnye klinicheskie rekomendatsii "Lechenie ozhireniia i komorbidnykh zabolevaniy". *Ozhirenie i metabolizm*. 2021; 18 (1): 5–99. DOI: 10.14341/omet12714 (in Russian)].
45. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 546–50. Sari R et al. Comparison of the effects of sibutramine versus sibutramine plus metformin in obese women. *Clinical and Experimental Med* 2010; 10 (3): 179–84.
46. Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications* 2021; 35 (3): 107817.
47. Yumuk V, Tsigos C, Fried M et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015; 8 (6): 402–24.
48. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323 (20): 2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775. PMID: 32320003; PMID: PMC7177629.
49. Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата ЭСПЕРАВИР (молнупиравир), капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции. 2022 [Otkrytoe dvukhetapnoe mnogotsentrovoye issledovanie po otsenke osnovnykh farmakokineticheskikh parametrov, bezopasnosti, a takzhe effektivnosti v otnoshenii COVID-19 lekarstvennogo preparata ESPERAVIR (molnupiravir), kapsuly (OOO "PROMOMED RUS", Rossiia) u vzrosloi populiatsii. 2022 (in Russian)].
50. Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020; 6 (10): 1192–8. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
51. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022; 386 (6): 509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34914868; PMID: PMC8693688.
52. Shinkai M, Tsushima K, Tanaka S et al. Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2021; 10 (4): 2489–509. DOI: 10.1007/s40121-021-00517-4. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34453234; PMID: PMC8396144.
53. Балькова Л.А., Заславская К.Я., Павелкина В.Ф. и др. Эффективность и безопасность инфузионного введения фавипиравира у пациентов, госпитализированных с COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022; 10 (1): 113–26. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-113 [Balykova L.A., Zaslavskaya K.Ia., Pavelkina V.F. et al. Effektivnost' i bezopasnost' infuzionnogo vvedeniia favipiravira u patsientov, gospitalizirovannykh s COVID-19. *Farmatsiia i farmakologiya*. 2022; 10 (1): 113–26. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-113 (in Russian)].

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Ирышкин Олег Евгеньевич** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, диетолог, преподаватель АНО ДПО АМО.

E-mail: Olegirshkin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7179-4181

**Oleg E. Iryshkin** – Cand. Sci. (Med.), Academy of Medical Education. E-mail: Olegirshkin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7179-4181

**Таганов Алексей Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицин-

ского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: matis87177@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5056-374X

**Aleksey V. Taganov** – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: matis87177@yandex.ru;

ORCID: 0000-0001-5056-374X

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.02.2022

# Самоконтроль гликемии – мера профилактики гипогликемий

Е.С. Мазуренко

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия  
poltorackayaes@gmail.com

## Аннотация

Заболеваемость сахарным диабетом неуклонно растет. Одной из причин является нарушение баланса между потребляемой и затрачиваемой суточной энергией. Наряду с модификацией образа жизни и правильно подобранной сахароснижающей терапией, одним из обязательных условий успешного лечения сахарного диабета является регулярный самоконтроль гликемии. Частые измерения содержания глюкозы в крови позволяют оценить эффективность и безопасность проводимой терапии, способствуют профилактике как острых (в виде тяжелых гипогликемий), так и хронических осложнений заболевания.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, самоконтроль, гипогликемия, целевые значения гликемии, глюкоза.

**Для цитирования:** Мазуренко Е.С. Самоконтроль гликемии – мера профилактики гипогликемий. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 43–47. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0056

# Self-monitoring of blood glucose is a measure for prevention of hypoglycemia

Elena S. Mazurenko

Research Institution of Internal and Preventive Medicine – branch of The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia  
poltorackayaes@gmail.com

## Abstract

The incidence of diabetes mellitus is growing steadily. One of the reasons is the disturbed balance between the daily energy intake and expenditure. Along with the lifestyle modification and the properly chosen hypoglycemic therapy, regular self-monitoring of blood glucose is a mandatory prerequisite for successful diabetes management. Frequent measurement of blood glucose levels makes it possible to assess the efficiency and safety of the ongoing therapy and contribute to prevention of both acute (severe hypoglycemia) and chronic complications of the disease.

**Key words:** diabetes mellitus, self-control, hypoglycemia, target values of glycemia, glucose.

**For citation:** Mazurenko E.S. Self-control is a measure for the prevention of hypoglycemia. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 43–47. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0056

Согласно данным Международной диабетической ассоциации (IDF), в 2021 г. распространенность сахарного диабета (СД) в мире составила 537 млн человек среди взрослого населения (20–79 лет). К 2045 г. ожидается прирост заболеваемости (на 250 млн человек), одной из причин которого является широкая встречаемость нарушенной толерантности к глюкозе (541 млн).

Известно, что нарушения углеводного обмена приводят к повышенному риску развития фатальных событий в жизни пациента (повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений функции почек). Сопутствующие нарушения липидного обмена, повышение артериального давления, избыточная масса тела способствуют увеличению вышеописанных рисков. Основой коррекции данных изменений является обучение пациентов самоконтролю, принципам рационального питания, расширению физической активности. Модификация образа жизни, контроль массы тела, улучшение гликемического контроля, своевременная диагностика поздних осложнений СД являются необходимыми звеньями в снижении факторов риска прогрессирования заболевания и предотвращении коморбидных патологий [1].

Одним из глобальных аспектов эффективного управления СД, наряду с контролем питания, сахароснижающими

препаратами и инсулинотерапией, является активное участие самого пациента в анализе течения заболевания. Поэтому неотъемлемой частью организации диабетологической помощи является обучение пациентов, в том числе самоконтролю гликемии. Успех обучения отражается в приверженности пациентов рекомендациям врачей, что, безусловно, улучшает качество жизни больных в будущем. Так, в исследовании UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) в 1998 г. было показано статистически значимое снижение риска макро- и микрососудистых осложнений в группе интенсивного гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа (СД 2). Аналогичные выводы были сделаны в исследовании Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), что не вызывает сомнений в необходимости частого самоконтроля гликемии у пациентов с СД 1-го типа (СД 1).

Регулярность самоконтроля гликемии зависит от типа диабета, состояния организма, проводимого лечения. Согласно рекомендациям 10-го выпуска «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», в группе пациентов с СД 1, а также пациентам с СД 2 на интенсифицированной инсулинотерапии требуется контроль гликемии не менее 4 раз в сутки, что позволяет предупредить острые и хронические осложнения.

Тип диабета и схема сахароснижающей терапии		Частота обследования
Пациенты с СД 1		
Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)*		
Пациенты с СД 2		
В дебюте заболевания. При недостижении целевых уровней гликемического контроля	Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)*	
На интенсифицированной инсулинотерапии	Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)*	
На пероральной сахароснижающей терапии, и/или терапии агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида 1, и/или базальном инсулине	Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю* Возможно уменьшение частоты при использовании только препаратов с низким риском гипогликемии	
На готовых смесях инсулина	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю*	
На диетотерапии	Не менее 1 раза в неделю в разное время суток	
СД во время беременности		
Не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 или 2 ч после приемов пищи, на ночь). При плохом самочувствии, при необходимости (риск гипогликемии, титрация дозы пролонгированного инсулина) – в 3 и 6 ч. Самоконтроль кетонурии или кетонемии утром натощак 1 раз в 2 нед, а также при интеркуррентных заболеваниях; при явлениях раннего токсикоза; при гипергликемии >11,0 ммоль/л.		
Гестационный СД		
На диетотерапии	Натощак, через 1 ч от начала основных приемов пищи	
На инсулинотерапии	Не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 ч после приемов пищи, на ночь), при плохом самочувствии, при необходимости (риск гипогликемии, титрация дозы пролонгированного инсулина) – в 3 и 6 ч	
*Дополнительно перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию и после ее лечения, при сопутствующих заболеваниях, если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами).		

В группах пациентов с СД 2 на фоне диетотерапии не реже 1 раза в неделю в разное время суток, на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами/агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1/базальным инсулином – не менее 1 раза в сутки в разное время, и дополнительно рекомендовано измерение гликемического профиля 1 раз в неделю (табл. 1). В настоящее время удобству самоконтроля способствует разнообразие портативных приборов для измерения глюкозы крови – глюкометров. Важно рассказать пациенту о наличии дополнительных функций у прибора, которые могут облегчить его использование и усилить приверженность пациентов самоконтролю.

Особое внимание стоит уделять беременным пациенткам в связи с необходимостью частого самоконтроля (не менее 7 раз в сутки). Нецелевые постпрандиальные показатели через 1 и 2 ч после еды ассоциированы с частым рождением крупного плода, большим числом кесаревых сечений и частыми эпизодами неонатальной гипогликемии. Последнее, вероятнее всего, обусловлено тем, что поджелудочная железа плода наиболее чувствительна к вариативности уровня глюкозы в крови [2].

Всем группам пациентов рекомендованы дополнительные измерения гликемии при острых заболеваниях, изменениях в терапии, стрессе, а также у пациентов с частыми гипогликемиями. В ходе многочисленных исследований доказано, что в группах пациентов, приверженных самоконтролю гликемии, показатели гликированно-

го гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) ниже (примерно на 0,4%), чем в группах пациентов, не проводящих контроль [3, 4]. Данное снижение обусловлено своевременной сменой неэффективной терапии, более четким соблюдением рекомендаций по диетотерапии [5]. По результатам проведенного метаанализа J. Chirgop и соавт., включающего рандомизированные контролируемые исследования по самоконтролю гликемии при СД 2 у пациентов, не получающих инсулинотерапию, было показано, что уровень HbA<sub>1c</sub> был достоверно ниже у лиц, активно проводивших самоконтроль, в сравнении с контрольной группой. Данное снижение, вероятнее всего, было обусловлено своевременной коррекцией получаемой терапии [6].

Достижение целевых показателей гликемии является основой контроля СД. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, индивидуальные цели гликемии определяются в соответствии с возрастом пациента, наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых патологий, ожидаемой продолжительностью жизни, функциональной зависимостью и риском тяжелой гипогликемии [7]. У беременных пациенток целевые показатели являются более строгими в связи с высокими рисками для здоровья матери и плода.

Глюкоза является основным энергетическим субстратом, используемым центральной нервной системой, что обуславливает существование множества регуляторных механизмов для поддержания ее концентрации. Однако у пациентов с СД происходят нарушения физиологиче-

ских звеньев регуляции уровня гликемии, в связи с чем уровень глюкозы в крови может снижаться до критических значений. Гипогликемия – это состояние, характеризующееся снижением уровня глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л у больных СД. Частота гипогликемии у пациентов с СД 1 выше, чем у пациентов с СД 2. По данным исследования DCCT, в группах пациентов на фоне инсулинотерапии развитие тяжелой гипогликемии, требующей помощи сторонних лиц, наблюдалось в среднем у 3–4 на 100 пациентов в год у больных СД 2 в сравнении с 62 на 100 пациентов в год у больных СД 1. Также в ходе данного исследования было показано, что гипогликемии с большей частотой возникают на фоне интенсификации инсулинотерапии.

У пациентов с СД 2 частота гипогликемий будет зависеть от применяемой терапии, высоким риском развития гипогликемических состояний характеризуются препараты из группы сульфонилмочевины и инсулинотерапия. Метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 являются препаратами с низким риском развития гипогликемии и рекомендованы для приема пациентами в группах риска тяжелой гипогликемии (с диабетической нефропатией, соответствующей хронической болезни почек С2–С5, деменцией, бессимптомной гипогликемией или с перенесенным эпизодом тяжелой гипогликемии в анамнезе) [8].

В большинстве случаев гипогликемия сопровождается определенными симптомами (нейрогликопеническими и вегетативными), однако в 1/2 случаев распознавание гипогликемии нарушено, что ассоциировано с повышенным риском тяжелой гипогликемии, страхом гипогликемии и когнитивной дисфункцией. Данное состояние становится серьезным барьером в управлении СД [9]. Симптомы, сопровождающие гипогликемию, индивидуальны, могут различаться у конкретного человека с течением заболевания. Их распознавание зависит от скорости снижения гликемии, наличия предшествующей гипогликемии или интенсивной физической активности, приема  $\beta$ -блокаторов, алкоголя, качества контроля гликемии в предшествующий период. Пациенты с длительным пребыванием в состоянии гипергликемии ощущают симптомы гипогликемии при снижении до «нормальных» показателей, в отличие от больных с более жестким контролем гликемии, которые ощущают симптомы при более низких показателях [10]. Диагностика нарушенного распознавания гликемии базируется на опросниках (Gold, Clarke, Pedersen-Bjergaard) и показателях гликемии, зафиксированных в ходе самоконтроля или непрерывного мониторинга глюкозы. Патогенетической основой формирования нарушенного распознавания является совокупность автономной дисфункции, нарушений гормонального ответа, предшествующих гипогликемий, особенно тяжелых. Рецидивирующие гипогликемии приводят к подавлению симпатoadреналового ответа на гипогликемию и снижению  $\beta$ -адренергической чувствительности. Это ведет к парадоксально менее глубоким гемо-

динамическим эффектам у лиц, подверженных наибольшему риску тяжелой гипогликемии. В конечном итоге изменяется порог ответа на гипогликемию, снижается метаболизм глюкозы в нейронах с переходом на альтернативные источники энергии [11].

Профилактика гипогликемий является основной концепцией в ведении пациентов с нарушенным распознаванием гипогликемий. По данным исследований, одним из которых является исследование НуроCOMPASS, проведенное в Великобритании, показано, что отсутствие гипогликемий в течение минимум 3 мес приводит к лучшему распознаванию сниженной гликемии в данной группе пациентов [12, 13]. Проведение терапевтического обучения по специализированным программам, включающим анализ эпизодов гипогликемий (особенно тяжелых), обучение правилам их купирования, принципам самоконтроля с занесением данных в память глюкометра, являются первыми и самыми доступными звеньями при работе с этой группой пациентов. Кроме того, следует рассматривать использование высокотехнологичной медицинской помощи (перевод на помповую инсулинотерапию, непрерывный мониторинг глюкозы в режиме реального времени). Последним, наиболее сложным и затратным шагом являются применение систем для введения инсулина с замкнутым контуром и трансплантация панкреатических островков [9].

Изменчивость кровотока в сосудах мелкого калибра вследствие сосудистого спазма, сниженная концентрация гемоглобина способствуют заниженным показателям гликемии (на 20% в сравнении с лабораторией), измеренным с помощью глюкометра при нормо- или гипергликемии [14, 15].

Частые эпизоды гипогликемии, так же как длительное стойкое повышение гликемии, увеличивают риски развития микрососудистых и макрососудистых событий. Было показано, что диабетическая дистальная полинейропатия также связана с уровнем гликемии, особенно нейропатия нервных волокон малого калибра. Установлено, что диабетическая дистальная полинейропатия выявлялась у 10–30% пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и метаболическим синдромом [16, 17]. Непредсказуемость снижения глюкозы крови вызывает серьезные беспокойства у пациентов, появляется боязнь гипогликемии, в связи с чем пациенты намеренно поддерживают гликемию на более высоких уровнях. Пациенты со страхом гипогликемии имеют ограничения в психосоциальной адаптации, повседневной деятельности, нарушения сна, что существенно снижает качество их жизни [18].

Инсулиноиндуцированная гипогликемия является глубоким системным стрессом, имеет существенные гемодинамические, провоспалительные и проатеротромботические эффекты. В организме существуют механизмы, защищающие от развития тяжелой гипогликемии. Первой линией защиты является прекращение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы по мере снижения концентрации глюкозы в плазме, данный механизм активируется при гликемии менее 4,5 ммоль/л.

Следующим, наиболее важным механизмом предотвращения гипогликемии является увеличение секреции глюкагона. В случае недостаточности его секреции гипогликемия сохраняется. Данный контринсулярный гормон нашел свое применение в фармакотерапии гипогликемий: внутримышечное или подкожное введение 1 мг (маленьким детям 0,5 мг) глюкагона используется при купировании тяжелых гипогликемических состояний.

При дефиците глюкагона ведущая роль переходит катехоламинам (секреция резко увеличивается при гликемии менее 3,8 ммоль/л). Активация симпатoadренальной системы вызывает избыточную секрецию катехоламинов, оказывающих глубокие гемодинамические и гемореологические эффекты. Данный механизм проявляется клинически в виде вегетососудистых симптомов [19].

Острая гипергликемия в периоперационном периоде как у пациентов с СД, так и без него является независимым предиктором заболеваемости и смертности, повышает риск развития электролитных нарушений, осмотического диуреза, нарушения заживления ран [20]. Гипергликемия в ходе острых состояний (оперативное вмешательство, травма, сепсис) обусловлена повышенной активностью симпатической нервной системы в сочетании с усиленным высвобождением контринсулярных гормонов (адреналина, глюкокортикоидов, глюкагона и др.). С другой стороны, изменения в процессах глюконеогенеза и гликогенолиза в инсулинзависимых тканях, а также активация про- и противовоспалительных цитокинов способствуют формированию резистентности к инсулину [21]. Особенно данные процессы выражены у пациентов с наличием СД, ожирения и острого панкреатита. Контроль гликемии во время пребывания пациента в условиях реанимации важен, особенно на фоне проводимой интенсивной инсулинотерапии, так как у данной ка-

тегории пациентов увеличивается риск гипогликемических состояний в 5–6 раз, что повышает риск смерти [22].

По данным многочисленных исследований (ACCORD, NICE-SUGAR, ACLS, SAHS, Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle), показано увеличение смертности среди пациентов с СД на фоне интенсификации контроля. Имеются многочисленные сообщения о связи между гипогликемией и сердечно-сосудистыми событиями, в том числе фатальными. Однако достоверных доказательств их ассоциаций не получено в связи с коморбидностью сопутствующих патологий. Строгий контроль гликемии ассоциирован с повышенными рисками тяжелых гипогликемий, смертности, что противопоставляется преимуществам данного контроля. Однако в группах пациентов, получающих препараты с низким риском гипогликемии, несмотря на низкие целевые уровни гликемии, сердечно-сосудистые риски не повышены. Из этого следует вывод, что ятрогенная гипогликемия является фактором риска смерти у больных СД, тем не менее строгий контроль гликемии в начальный период заболевания как СД 1, так и СД 2 снижает смертность среди данных групп пациентов [23].

Баланс между преимуществами и потенциальным вредом строгого гликемического контроля, персонализация гликемических целей у пациентов на инсулинотерапии или принимающих препараты с высоким гипогликемическим риском являются ключом к продлению жизни пациентов с СД. СД – это одно из немногочисленных заболеваний, при котором управление патологией может быть всецело отдано пациенту под контролем врачей. Роль врача заключается в оценке острых и хронических осложнений, в помощи выбора верной стратегии лечения.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: 2288–98. DOI: 10.1002/14651858.CD009122.pub2
- Coustan DR. Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Chem* 2013; 59 (9): 1310–21. DOI: 10.1373/clinchem.2013.203331
- Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G et al. Self-Monitoring of Blood Glucose in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Using Insulin. *Diabetes Care* 2005; 28 (6): 1510–7. DOI: 10.2337/diacare.28.6.1510
- Sarol JN Jr, Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966–2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (2): 173–83. DOI: 10.1185/030079904X20286
- Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Панасенко О.И. Основные аспекты регулярного самоконтроля уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *CardioSomatics* 2018; 9 (1): 61–6. DOI: 10.26442/2221-7185\_2018.1.61-66 [Petunina NA, Goncharova EV, Panasenko OI. Major aspects for constant self-monitoring of the level of glycemia in patients with diabetes. *CardioSomatics* 2018; 9 (1): 61–6. DOI: 10.26442/2221-7185\_2018.1.61-66 (in Russian)].
- Chircop J, Sheffield D, Kotera Y. Systematic Review of Self-Monitoring of Blood Glucose in Patients With Type 2 Diabetes. *Nurs Res* 2021; 70 (6): 487–97. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000542
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск (дополненный). *Сахарный диабет*. 2021; 24 (S1). DOI: 10.14341/DM12802 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021; 24 (S1) DOI: 10.14341/DM12802 (in Russian)].
- Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2013; 42 (4): 657–76. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.07.002
- Климонт В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы. *Сахарный диабет*. 2018; 21 (6): 513–23. DOI: 10.14341/DM9597 [Klimontov VV. Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Diabetes mellitus* 2019; 21 (6): 513–23. DOI: 10.14341/DM9597 (in Russian)].
- McNeilly AD, McCrimmon RJ. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia* 2018; 61 (4): 743–50. DOI: 10.1007/s00125-018-4548-8
- Martín-Timón I. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World Journal of Diabetes* 2015; 6 (7): 912. DOI: 10.4239/wjd.v6.i7.912
- Мазуренко Е.С., Руяткина Л.А., Пахомов И.А. и др. Ранняя диагностика диабетической дистальной полинейропатии с помощью электронейромиографии. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (2): 141–50. DOI: 10.14341/DM9830 [Mazurenko ES, Ruyatkina LA, Pakhomov IA et al. Electroneuromyography for early diagnosis of diabetic distal polyneuropathy. *Diabetes mellitus* 2019; 22 (2): 141–50. DOI: 10.14341/DM9830 (in Russian)].

13. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care* 2016; 39 (5): 801–7. DOI: 10.2337/dc16-0081
14. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM et al. Meticulous Prevention of Hypoglycemia Normalizes the Glycemic Thresholds and Magnitude of Most of Neuroendocrine Responses to, Symptoms of, and Cognitive Function During Hypoglycemia in Intensively Treated Patients With Short-Term Diabetes 1993; 42 (11): 1683–9. DOI: 10.2337/diab.42.11.1683
15. Leelarathna L, Little SA, Walkinshaw E et al. Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOMPASS trial *Diabetes Care* 2013; 36 (12): 4063–70. DOI: 10.2337/dc13-1004
16. Atkin SH. Fingerstick Glucose Determination in Shock. *Ann Intern Med* 1991; 114 (12): 1020–4. DOI: 10.7326/0003-4819-114-12-1020
17. Kanji S, Buffie J, Hutton B et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33 (12): 2778–85. DOI: 10.1097/01.CCM.0000189939.10881.60
18. Zhang Y, Li S, Zou Y et al. Fear of hypoglycaemia in patients with type 1 and 2 diabetes: a systematic review. *J Clin Nurs* 2021; 30 (1–2): 72–82. DOI: 10.1111/jocn.15538
19. Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2017; 177 (1): R37–R47. DOI: 10.1530/EJE-16-1062
20. Boichchio GV, Salzano L, Joshi M et al. Admission Preoperative Glucose is Predictive of Morbidity and Mortality in Trauma Patients who Require Immediate Operative Intervention. *Am Surg* 2005; 71 (2): 171–4. DOI: 10.1177/000313480507100215
21. Russo N. Perioperative Glycemic Control. *Anesthesiology Clinics* 2012; 30 (3): 445–66. DOI: 10.1016/j.anclin.2012.07.007
22. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358 (2): 125–39. DOI: 10.1056/NEJMoa070716
23. Amiel SA, Aschner P, Childs B et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7 (5): 385–96. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

**Мазуренко Елена Сергеевна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. E-mail: poltorackayaes@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3351-1993; eLibrary SPIN: 6027-1764

**Elena S. Mazurenko** – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. E-mail: poltorackayaes@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3351-1993; eLibrary SPIN: 6027-1764

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2022

# Сахарный диабет и фибрилляция предсердий: опасный тандем

С.Р. Гиляревский<sup>1</sup>, М.В. Голшмид<sup>1</sup>, Н.Г. Бенделиани<sup>2</sup>, И.М. Кузьмина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия  
sgilarevsky@rambler.ru

## Аннотация

Результаты многих эпидемиологических исследований подтвердили гипотезу о том, что сахарный диабет (СД) представляет собой независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий (ФП), причем впервые о такой связи свидетельствуют результаты длительного проспективного Фремингемского исследования. В основе развития ФП, связанной с СД 2-го типа, лежит структурное ремоделирование предсердий, которое включает развитие фиброза в предсердии и его дилатацию. Патогенетические звенья, ответственные за развитие фиброза сердца при СД, включают несколько действующих одновременно факторов: свободнорадикальное окисление, воспаление, повышенное образование конечных продуктов гликирования, а также повышенную экспрессию факторов роста. В данной статье рассматриваются особенности клинических проявлений ФП у пациентов с СД, а также вопросы профилактики такого осложнения ФП, как инсульт головного мозга. Приводятся новые данные о роли прямых пероральных антикоагулянтов в профилактике специфических осложнений СД у пациентов с ФП.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, фибрилляция предсердий, коморбидность, инсульт, антикоагулянты.

**Для цитирования:** Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М. Сахарный диабет и фибрилляция предсердий: опасный тандем. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 48–52. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0057

## Diabetes mellitus and atrial fibrillation: a dangerous tandem

Sergey R. Gilyarevsky<sup>1</sup>, Maria V. Golshmid<sup>1</sup>, Nana G. Bendeliani<sup>2</sup>, Irina M. Kuzmina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

sgilarevsky@rambler.ru

## Abstract

The results of many epidemiological studies have confirmed the hypothesis that diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for atrial fibrillation (AF), whereas the results of the long-term prospective Framingham Heart Study are the first evidence of such relationship. The underlying process of AF associated with type 2 DM is atrial structural remodeling, which includes atrial fibrosis and dilation. Pathogenetic links responsible for the DM-associated cardiac fibrosis include several concurrent factors: free radical oxidation, inflammation, increased formation of glycation end products, and increased expression of growth factors. This article discusses the features of the AF clinical manifestations in patients with DM, and the issues or prevention of such complications of AF as stroke. The new data on the role of direct oral anticoagulants in prevention of specific complications of DM in patients with AF are provided.

**Key words:** diabetes mellitus, atrial fibrillation, comorbidity, stroke, anticoagulants.

**For citation:** Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuzmina I.M. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: a dangerous tandem. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 48–52. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0057

## Связь между сахарным диабетом и риском развития фибрилляции предсердий

Результаты многих эпидемиологических исследований подтвердили гипотезу о том, что сахарный диабет (СД) представляет собой независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий (ФП). Впервые о такой связи свидетельствовали данные, полученные в ходе выполнения длительного проспективного Фремингемского исследования [1]. По данным метаанализа нескольких когортных исследований и исследований случай-контроль, у пациентов с СД на 34% повышен риск развития ФП [2]. Кроме того, имеются данные о том, что длительность течения СД также влияет на риск развития ФП. Так, по данным популяционного исследования случай-контроль, включавшего 311 пациентов с леченым СД 2-го типа (СД 2), риск

развития ФП увеличивался на 3% с каждым годом применения гипогликемических препаратов [3]. В ходе выполнения такого исследования более высокий уровень глюкозы в крови был также связан с увеличением риска развития ФП при стандартизованном отношении шансов (ОШ 1,14) при увеличении концентрации гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на 1%. Недавно опубликованные результаты метаанализа свидетельствовали о том, что более высокий уровень HbA<sub>1c</sub> был статистически значимо связан с частотой развития ФП, но только по данным когортных исследований, а не данным ретроспективных исследований случай-контроль [4].

Таким образом, накоплен достаточно большой объем убедительных данных о связи между наличием СД 2 и риском развития ФП.

## Механизмы развития фибрилляции предсердий при сахарном диабете

В основе развития ФП, связанной с СД 2, лежит структурное ремоделирование предсердий, которое включает развитие фиброза в предсердии и его дилатацию. Результаты большинства доклинических и клинических исследований свидетельствуют о независимой связи между СД и развитием фиброза миокарда, а также о том, что такие фибротические изменения способствуют развитию и поддержанию ФП [5]. Патогенетические звенья, ответственные за развитие фиброза сердца при СД, включают несколько действующих одновременно факторов. К ним относят свободнорадикальное окисление, воспаление, повышенное образование конечных продуктов гликирования, а также повышенную экспрессию факторов роста [5–7].

Несмотря на то что хроническая гипергликемия считается ключевым медиатором развития ремоделирования предсердий и ФП [6], применение интенсивного режима гипогликемической терапии по сравнению со стандартным не приводило к снижению частоты развития ФП [8]. Такие данные могли быть обусловлены увеличением частоты развития гипогликемии, которая приводит к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, укорочению рефрактерного периода и увеличению риска развития ФП [9–11]. Относительно недавно были получены данные, позволяющие предположить, что в первую очередь колебания глюкозы в крови, но не изолированная гипергликемия способствуют развитию ФП при СД [12].

## Особенности клинических проявлений фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом

Для ответа на вопрос об особенностях клинических проявлений и последствий ФП у пациентов с СД будет полезно обратиться к недавно опубликованным результатам исследования Swiss-AF (Swiss Atrial Fibrillation), которое было выполнено в Швейцарии [13]. До опубликования результатов этого исследования отсутствовали определенные данные об особенностях клинических проявлений ФП в зависимости от наличия или отсутствия СД. В исследование были включены 2411 пациентов с ФП (27,4% – женщины; медиана возраста 73,6 года). Пациенты с СД реже замечали наличие клинических проявлений ФП (ОШ 0,74; 95% доверительный интервал – ДИ 0,59–0,92), но у них хуже было качество жизни по сравнению с пациентами без СД. Кроме того, у пациентов с СД была выше вероятность наличия таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия (ОШ 3,04; 95% ДИ 2,19–4,22), инфаркт миокарда (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,18–2,03), сердечная недостаточность (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,57–2,51), а также инсульт (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,03–1,87) и когнитивные нарушения (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,39–2,21). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с СД в меньшей степени ощущают симптомы ФП, но у них отмечается менее благоприятное качество жизни, а также боль-

шее число сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Полученные данные становятся основанием для поиска ответа на вопрос о целесообразности более активного подхода к раннему выявлению ФП у пациентов с СД 2.

## Профилактика развития инсульта при фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом

СД 2 относится к известным факторам риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и сопровождается увеличением на 70% относительного риска развития инсульта [14]. В шкалу CHA2DS2-VASc СД включен в качестве одного из факторов риска развития инсульта и тромбоэмболий в сосуды большого круга кровообращения. Однако оптимальная тактика профилактики инсульта у пациентов с ФП, у которых имеется СД, до настоящего времени не установлена.

Результаты анализа в подгруппах участников с СД четырех рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы по сравнительной оценке приема прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) и варфарина свидетельствовали в целом о сходной относительной эффективности и безопасности приема ППОАК независимо от наличия или отсутствия СД [15]. В целом у пациентов с СД применение ППОАК по сравнению с приемом варфарина приводило к снижению риска развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения, внутричерепного кровоизлияния и смерти от осложнений ССЗ на 20, 43 и 17% соответственно [14]. Результаты ранее выполненных исследований свидетельствовали о связи между наличием СД и менее высоким показателем TTR (Time in Therapeutic Range), т.е. меньшей продолжительностью периода, в течение которого международное нормализованное отношение соответствует рекомендуемому диапазону от 2,0 до 3,0 [16]. Очевидно, что у пациентов с ФП и СД при оценке по шкале CHA2DS2-VASc 2 балла и более следует рекомендовать прием ППОАК в отсутствие механического протеза клапанов сердца или гемодинамически значимого митрального стеноза.

Мнение об обоснованности приема антикоагулянтов у пациентов с СД и ФП при оценке по шкале CHA2DS2-VASc 1 балл не столь однозначно. С другой стороны, результаты недавно выполненного обсервационного исследования свидетельствовали о том, что продолжительность СД, превышающая 3 года, становится независимым прогностическим фактором риска развития ишемического инсульта у пациентов с ФП (относительный риск – ОР 1,74; 95% ДИ 1,10–2,76) [17]. Более того, в ходе выполнения проспективного многоцентрового исследования были получены данные о том, что в группе пациентов с СД 2, у которых имеется потребность в применении инсулина, примерно в 2,5 раза повышен риск развития инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения в течение 1 года по сравнению с пациентами, у которых нет потребности в применении инсулина (ОР 2,99; 95% ДИ 1,49–5,87) [18]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что длительность течения СД

и потребность в инсулине могут быть факторами, которые указывают на преимущество приема антикоагулянтов даже в отсутствие других факторов риска развития тромбоэмболических осложнений [19].

### **Новые данные о роли прямых пероральных антикоагулянтов в профилактике специфических осложнений сахарного диабета у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Известно, что применение ППОАК, а не варфарина считается тактикой 1-го ряда для профилактики осложнений ССЗ у пациентов с ФП неклапанной природы. Могут ли пациенты с СД 2 получить дополнительные преимущества за счет применения ППОАК? Ответ на такой вопрос недавно был получен в ходе выполнения крупного наблюдательного исследования [20]. Исследование основывалось на анализе национальной базы данных страхования Тайваня, в которой содержалась информация о пациентах с СД и ФП, которые в период с 2012 по 2017 г. начинали принимать ППОАК ( $n=19\ 909$ ) или варфарин ( $n=10\ 300$ ). Результаты исследования свидетельствовали о том, что у пациентов, которые принимали ППОАК, по сравнению с пациентами, которые принимали варфарин, риск развития макрососудистых, микрососудистых осложнений и смерти был статистически значимо меньше (ОР для таких исходов составляло ОР 0,84, 95% ДИ 0,78–0,91,  $p<0,001$ ; ОР 0,79, 95% ДИ 0,73–0,85,  $p<0,001$ ; ОР 0,78, 95% ДИ 0,75–0,82,  $p<0,001$  соответственно). Таким образом, применение ППОАК по сравнению с антагонистом витамина К у пациентов с СД 2 и ФП сопровождалось снижением риска развития специфических для СД осложнений.

Представляют интерес данные, которые указывают на небольшое, но статистически значимое снижение риска, связанного с развитием острых осложнений СД, обусловленное изменением концентрации глюкозы в крови (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–0,99;  $p=0,043$ ). Следует напомнить, что результаты ранее выполненных исследований позволяли предположить, что прием варфарина может увеличивать риск развития гипогликемии у пациентов, принимающих определенные гипогликемические препараты (например, препараты сульфонилмочевины), что могло быть обусловлено лекарственными взаимодействиями [21, 22]. Очевидна необходимость дальнейших исследований для оценки преимуществ приема определенных ППОАК при использовании разных гипогликемических средств.

### **Эффективность и безопасность приема определенных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом**

Надежно оценить эффективность приема определенных ППОАК в ходе выполнения РКИ не представляется возможным, так как доля пациентов с СД в таких исследованиях составляла от 23 до 40% [23–25]. Очевидно, что анализ в подгруппе пациентов с СД в таких случаях имеет недостаточную статистическую мощность, а его результаты могут быть случайными. В таких случаях пред-

ставляется обоснованным обращение к результатам наблюдательных исследований, которые, несмотря на определенные ограничения, связанные с самим характером таких исследований, обеспечивают существенно более высокую статистическую мощность анализа данных об эффектах приема разных ППОАК или варфарина у пациентов с СД и ФП.

Наиболее крупным современным наблюдательным исследованием, в которое были включены большое число пациентов с СД, было ретроспективное исследование ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction In Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) [26]. В целом в это исследование были включены данные о 434 046 пациентах, сгруппированных в 6 когорт, подобранных по основным демографическим и клиническим характеристикам: когорту для сравнения эффектов апиксабана и варфарина ( $n=100\ 977$ ), дабигатрана и варфарина ( $n=36\ 990$ ), ривароксабана и варфарина ( $n=125\ 068$ ), а также для сравнения апиксабана и дабигатрана ( $n=37\ 314$ ), апиксабана и ривароксабана ( $n=107\ 236$ ) и дабигатрана и ривароксабана ( $n=37\ 693$ ). Прием апиксабана по сравнению с варфарином сопровождался наибольшим снижением риска развития инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения – ЭСББК (ОР 0,64; 95% ДИ 0,58–0,70), для сравнения дабигатрана и варфарина ОР составило лишь 0,82 (95% ДИ 0,71–0,95), а для сравнения ривароксабана и варфарина – ОР 0,79 (95% ДИ 0,73–0,85). Прием апиксабана по сравнению с варфарином сопровождался наименьшим риском развития тяжелых кровотечений (ОР 0,60; 95% ДИ 0,56–0,63), для дабигатрана ОР для сравнения с варфарином составило 0,71 (95% ДИ 0,65–0,78). Напротив, прием ривароксабана по сравнению с варфарином сопровождался небольшим, но статистически значимым увеличением риска кровотечений (ОР 1,06; 95% ДИ 1,02–1,10).

В связи с неоднозначными результатами анализа в подгруппах пациентов с СД в соответствующих РКИ представляют большой интерес результаты анализа в подгруппе пациентов с СД в исследовании ARISTOPHANES. В отсутствие прямых сравнений эффективности и безопасности ППОАК как в целом, так и у пациентов с СД, а также учитывая ненадежные результаты анализа в подгруппах пациентов с СД, которые были включены в крупные РКИ по оценке эффектов ППОАК с варфарином, имеются веские основания обратиться к результатам соответствующего анализа данных о пациентах с СД, которые были включены в исследование ARISTOPHANES [27]. Обратимся к таким результатам.

В целом в исследование ARISTOPHANES были включены 154 324 пациента с ФП и СД, которые были сгруппированы в 6 когорт, соответствующих по основным демографическим и клиническим характеристикам. Средняя продолжительность наблюдения за участниками составляла от 6 до 8 мес. Заранее следует отметить, что выявленные в целом в когорте участников исследования преимущества приема апиксабана были подтверждены у пациентов с СД. Так, прием апиксабана по сравнению с варфарином сопровождался наибольшим снижением

риска развития инсульта и ЭСБКК (ОР 0,67; 95% ДИ 0,57–0,77), прием ривароксабана по сравнению с варфарином в меньшей степени снижал риск развития таких исходов (ОР 0,79; 95% ДИ 0,71–0,89), в то время как прием дабигатрана не превосходил варфарин по эффективности (ОР 0,84; 95% ДИ 0,67–1,07). Снижение риска развития тяжелых кровотечений при приеме апиксабана по сравнению с варфарином также было наибольшим и совпадало с таковым во всей когорте участников исследования ARISTOPHANES (ОР 0,60; 95% ДИ 0,56–0,65), в меньшей степени снижался риск развития таких кровотечений при приеме дабигатрана по сравнению с варфарином (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,88). Однако прием ривароксабана по сравнению с варфарином не сопровождался снижением риска развития тяжелых кровотечений (ОР 1,02; 95% ДИ 0,94–1,10). Кроме того, полученные данные свидетельствовали о том, что прием апиксабана по сравнению с дабигатраном или ривароксабаном сопровождался менее высоким риском развития тяжелых кровотечений.

Наконец, недавно были получены дополнительные подтверждения преимуществ приема апиксабана по сравнению с ривароксабаном у пациентов с СД 2 и ФП в условиях современной клинической практики. В марте 2022 г. опубликованы результаты анализа исследовательской базы данных для изучения клинической практики Соединенного Королевства, в которой была доступна информация о пациентах с СД 2 и ФП, которые начали прием апиксабана (n=11 561) или ривароксабана (n=8265) в период между 2013 и 2020 г. [28]. Для учета вмешивающихся факторов использовали шкалы для оценки предпочтительного назначения определенных препаратов (propensity score), а также взвешивание стандартизованных отношений смертности. Полученные результаты свидетельствовали о том, что прием апиксабана и ривароксабана сопровождался сходным риском развития инсульта (ОР 0,99; 95% ДИ 0,79–1,23), но при приеме апиксабана на 32% был меньше риск развития тяже-

лых кровотечений (ОР 0,68; 95% ДИ 0,59–0,78). Следует отметить, что риск развития осложнений, обусловленных поражением сосудов нижних конечностей, статистически значимо не различался в группе апиксабана и ривароксабана (ОР 0,75; 95% ДИ 0,54–1,10). Таким образом, результаты еще одного современного наблюдательного исследования указывают на сходный риск развития инсульта, но существенно меньший риск развития тяжелых кровотечений при применении апиксабана по сравнению с приемом ривароксабана у пациентов с СД 2 и ФП.

## Заключение

Таким образом, имеется большое число доказательных данных, которые позволяют считать СД важным фактором риска развития как ФП, так и тромбоэмболических осложнений у пациентов с развившейся ФП. Накопилось большое число доказательных данных, которые позволяют считать обоснованным своевременное назначение ППОАК с целью эффективного снижения риска развития инсульта и тромбоэмболий в сосуды большого круга кровообращения. Более того, получены данные о том, что именно применение ППОАК, а не антагонистов витамина К у пациентов с ФП может иметь дополнительные преимущества у пациентов с СД, так как использование таких средств влияет не только на риск развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения, но и на специфичные осложнения СД. Результаты нескольких современных наблюдательных исследований свидетельствуют о сходной или более высокой эффективности приема апиксабана по сравнению как с варфарином, так и с другими ППОАК у пациентов с ФП и СД, а также во всех случаях о более высокой безопасности использования апиксабана по сравнению с любыми другими пероральными антикоагулянтами.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. *JAMA* 1994; 271 (11): 840–4. DOI: 10.1001/jama.1994.03510350050036
- Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108 (1): 56–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004
- Dublin S, Glazer NL, Smith NL et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010; 25 (8): 853–8. DOI: 10.1007/s11606-010-1340-y
- Qi W, Zhang N, Korantzopoulos P et al. Serum glycosylated hemoglobin level as a predictor of atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0170955. DOI: 10.1371/journal.pone.0170955
- Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 90: 84–93. DOI: 10.1016/j.jmcc.2015.12.011
- Liu C, Fu H, Li J et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12 (7): 543–50. DOI: 10.5152/akd.2012.188
- Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A et al. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19 (4): 415–20. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.01037.x
- Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014; 114 (8): 1217–22. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.045
- Gu J, Fan YQ, Zhang JF, Wang CQ. Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients. *Anatol J Cardiol* 2017; 18 (6): 410–6. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7938
- Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? *Diabetes Care* 2016; 39 (S 2): 205–9. DOI: 10.2337/dcS15-3014
- Ko SH, Park YM, Yun JS et al. Severe hypoglycemia is a risk factor for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: Nationwide population-based cohort study. *J Diabetes Complications* 2018; 32 (2): 157–63. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.09.009
- Saito S, Teshima Y, Fukui A et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res* 2014; 104 (1): 5–14. DOI: 10.1093/cvr/cvu176
- Bano A, Rodondi N, Beer JH et al. Association of Diabetes With Atrial Fibrillation Phenotype and Cardiac and Neurological Comorbidities: Insights From the Swiss-AF Study. *J Am Heart Assoc* 2021; 10 (22): 840. DOI: 10.1161/JAHA.121.021800
- Patti G, Cavallari I, Andreotti F et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16 (2): 113–30. DOI: 10.1038/s41569-018-0080-2
- Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A. Use of non-vitamin K oral anticoagulants in people with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2018; 35 (5): 548–56. DOI: 10.1111/dme.13600
- Nelson WW, Choi JC, Vanderpoel J et al. Impact of co-morbidities and patient characteristics on international normalized ratio control over time in patients

- with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 112 (4): 509–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.013
17. Ashburner JM, Go AS, Chang Y et al. Effect of Diabetes and Glycemic Control on Ischemic Stroke Risk in AF Patients: ATRIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (3): 239–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.080
  18. Patti G, Lucerna M, Cavallari I et al. Insulin-Requiring Versus Noninsulin-Requiring Diabetes and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation: PREFER in AF. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (4): 409–19. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.069
  19. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74 (8): 1107–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.020
  20. Huang H-K, Liu PP-S, Lin S-M et al. Diabetes-Related Complications and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Different Oral Anticoagulants. *Ann Intern Med* February 2022: h6223. DOI: 10.7326/M21-3498
  21. Romley JA, Gong C, Jena AB et al. Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis. *BMJ* 2015; 351: h6223. DOI: 10.1136/bmj.h6223
  22. Nam YH, Brensinger CM, Bilker WB et al. Serious Hypoglycemia and Use of Warfarin in Combination With Sulfonylureas or Metformin. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105 (1): 210–8. DOI: 10.1002/cpt.1146
  23. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Hear J – Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1 (2): 86–94. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvu024
  24. Brambatti M, Darius H, Oldgren J et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol* 2015; 196 (2): 127–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141
  25. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibril. *Am Heart J* 2015; 170 (4): 675–82.e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
  26. Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
  27. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc* 2020; 95 (5): 929–43. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.05.032
  28. Roy Chowdhury K, Michaud J, Yu OHY et al. Effectiveness and safety of apixaban vs. rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost.* 2022 Mar 15. DOI: 10.1055/a-1798-2116

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Гиляревский Сергей Руджеревич** – д-р мед. наук, проф., проф. группы по разработке и реализации профильных образовательных программ отд. организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ», проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

**Sergey R. Gilyarevsky** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

**Голшмид Мария Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

**Maria V. Golshmid** – Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

**Бенделиани Нана Георгиевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния ИКИСХ КДЦ ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

**Nana G. Bendeliani** – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

**Кузьмина Ирина Михайловна** – канд. мед. наук, зав. науч. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: kuzmina.skliif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

**Irina M. Kuzmina** – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: kuzmina.skliif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.04.2022

# Метформин и COVID-19. Дюжина причин для назначения

К.В. Овсянников

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФМБА России, Москва, Россия  
kvovsn@gmail.com

## Аннотация

Метформин является препаратом 1-й линии для лечения диабета 2-го типа, при этом он имеет долгую историю применения в лечении инфекционных заболеваний, таких как грипп, гепатит С и вирус Зика. В условиях нынешней пандемии COVID-19, которая быстро распространилась по всему миру, были опубликованы данные четырех обсервационных исследований, показавших снижение смертности среди лиц, применяющих метформин в амбулаторных условиях. Существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых метформин может снизить смертность от COVID-19. Возможные такого рода эффекты метформина были связаны как непосредственно с инфекционным агентом (вирусом), так и с улучшением метаболического статуса пациента. Неизвестно, обусловлена ли более низкая смертность, предполагаемая обсервационными исследованиями, у пациентов, инфицированных COVID-19, которые принимают метформин, прямой активностью против самого вируса, улучшением состояния пациента или и тем и другим.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, метформин, COVID-19.

**Для цитирования:** Овсянников К.В. Метформин и COVID-19. Дюжина причин для назначения. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 53–62. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0058

## Metformin and COVID-19. A dozen reasons to prescribe

Konstantin V. Ovsyannikov

Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education FMBA of Russia, Moscow, Russia  
kvovsn@gmail.com

## Abstract

Metformin is the first-line drug for managing type 2 diabetes mellitus that has a long history of use in treatment of infectious diseases, such as influenza, hepatitis C, and Zika virus disease. In the current context of the COVID-19 pandemic that has rapidly spread throughout the world, a total of 4 observational studies have been reported showing the decrease in mortality rate among individuals who use metformin on an outpatient basis. There are several potential mechanisms allowing metformin to reduce mortality due to COVID-19. Such possible effects of metformin are related to both the infectious agent (virus) itself and the improved patient's metabolic status. It is unknown whether the lower mortality rate, assumed by observational studies in patients with COVID-19 who use metformin, results directly from antiviral effects, patient's health improvement, or both.

**Key words:** diabetes mellitus, metformin, COVID-19

**For citation:** Ovsyannikov K.V. Metformin and COVID-19. A dozen reasons to prescribe. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 53–62.

DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0058

Метформин был открыт в 1920-х годах [1]. В 1940–50-х годах метформин показал положительный эффект при использовании у пациентов, заболевших гриппом, при этом отмечалось снижение уровня глюкозы, но не ниже физиологических уровней [2]. Другие представители класса бигуанидов, к сожалению, показали ряд проблем, связанных с безопасностью, поэтому применение метформина было прекращено вплоть до 1990-х годов [1]. В настоящее время метформин одобрен целым рядом национальных и международных рекомендаций в качестве препарата 1-й линии для лечения диабета 2-го типа, а также для профилактики диабета при предиабете; в ряде стран применение метформина одобрено не по прямому назначению: для лечения синдрома поликистозных яичников, увеличения массы тела, связанного с приемом антипсихотических препаратов, для снижения массы тела, при гестационном диабете, с целью повышения фертильности [3, 4]. Также появляется все больше данных, подтверждающих потенциальные эффекты метформина, выходящие за рамки контроля уровня глюкозы в популяции пожилых пациентов [5]. Похоже, что ускоренное биологическое старение может быть ключевым фактором риска неблагоприятных исходов тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), COVID-19, поскольку COVID-19 протекает наиболее неблагоприятно у пожилых людей [6, 7].

В рецензируемых журналах было опубликовано несколько обсервационных когортных исследований, демонстрирующих связь со снижением смертности от COVID-19 среди пациентов, которые уже принимали метформин [8–12]. Похоже, что метформин может быть связан с менее тяжелым течением COVID-19, однако на сегодняшний день нет опубликованных проспективных исследований. Следует подчеркнуть, что результаты наблюдательных исследований не являются окончательными из-за присущей им проблемы остаточных искажений. Сопутствующие заболевания, влияющие на исходы COVID-19 (например, гипертония, ишемическая болезнь сердца, ожирение), обычно присутствуют в группах, получавших и не получавших метформин в ретроспективных когортах, что затрудняет определение того, будут ли данные наблюдения воспроизведены в рандомизированных проспективных исследованиях [7, 13].

Небесполезно иметь представление о потенциальных эффектах, в результате реализации которых метформин может улучшить исходы COVID-19. Кроме того, учитывая

известные гендерные различия в исходах COVID-19 [14] и половые связи между метформином и смертностью от COVID-19, было бы интересно выделить потенциальные гендерные различия эффектов метформина при его влиянии на прогноз больных COVID-19.

### Основной механизм действия

И в настоящее время, и до пандемии COVID-19 молекулярные механизмы, с помощью которых работает метформин, были предметом дискуссий [15, 16]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа метформин улучшает гликемию в основном за счет снижения печеночного глюконеогенеза, прежде всего за счет фосфорилирования АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) [17]. Активация АМРК повышает чувствительность печени к инсулину и утилизацию глюкозы кишечником, способствуя секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и благоприятно изменяя микробиом кишечника [18]. Было также обнаружено, что метформин оказывает цитокинснижающее действие как у пациентов с СД, так и без него, что может иметь первостепенное значение при COVID-19 [19].

Считалось, что влияние метформина на цитокины опосредовано блокированием рецептора цитокинов АМРК и, таким образом, снижением экспрессии провоспалительных генов, хотя в некоторых источниках предполагается, что существуют и независимые от АМРК антицитокиновые эффекты [19–21].

Цитокиновый шторм приводит к тяжелому заболеванию при COVID-19 и, следовательно, вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность [22]. Благодаря подавлению цитокинового шторма метформин может снизить смертность при COVID-19. Многие возможные механизмы, с помощью которых метформин может защищать от COVID-19, были темой нескольких недавних статей [23–26].

### Использование метформина при COVID-19

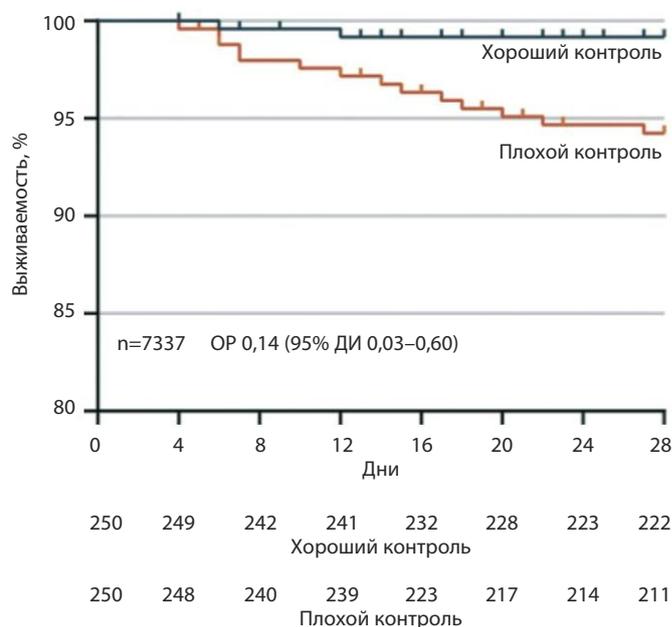
**Высокий уровень глюкозы связан с худшими исходами COVID-19.** В 2003 г. было обнаружено, что гипергликемия предвещает худшие исходы при тяжелом остром респираторном синдроме [27] и связана с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и смертности у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [28]. Худший контроль уровня глюкозы также был связан с более высокой смертностью и осложнениями со стороны органов-мишеней у пациентов с COVID-19 (рис. 1) [29]. Недавнее исследование А. Crouse и соавт. обнаружило, что использование метформина до постановки диагноза COVID-19 было связано со снижением смертности у лиц с диабетом примерно на 70% [30], при этом надо отметить, что это более существенные результаты, чем те, которые наблюдались в большинстве схожих исследований [30].

### Метформин может уменьшить повреждение эндотелия

Было показано, что метформин улучшает функцию эндотелия микрососудов у женщин, возможно, из-за значи-

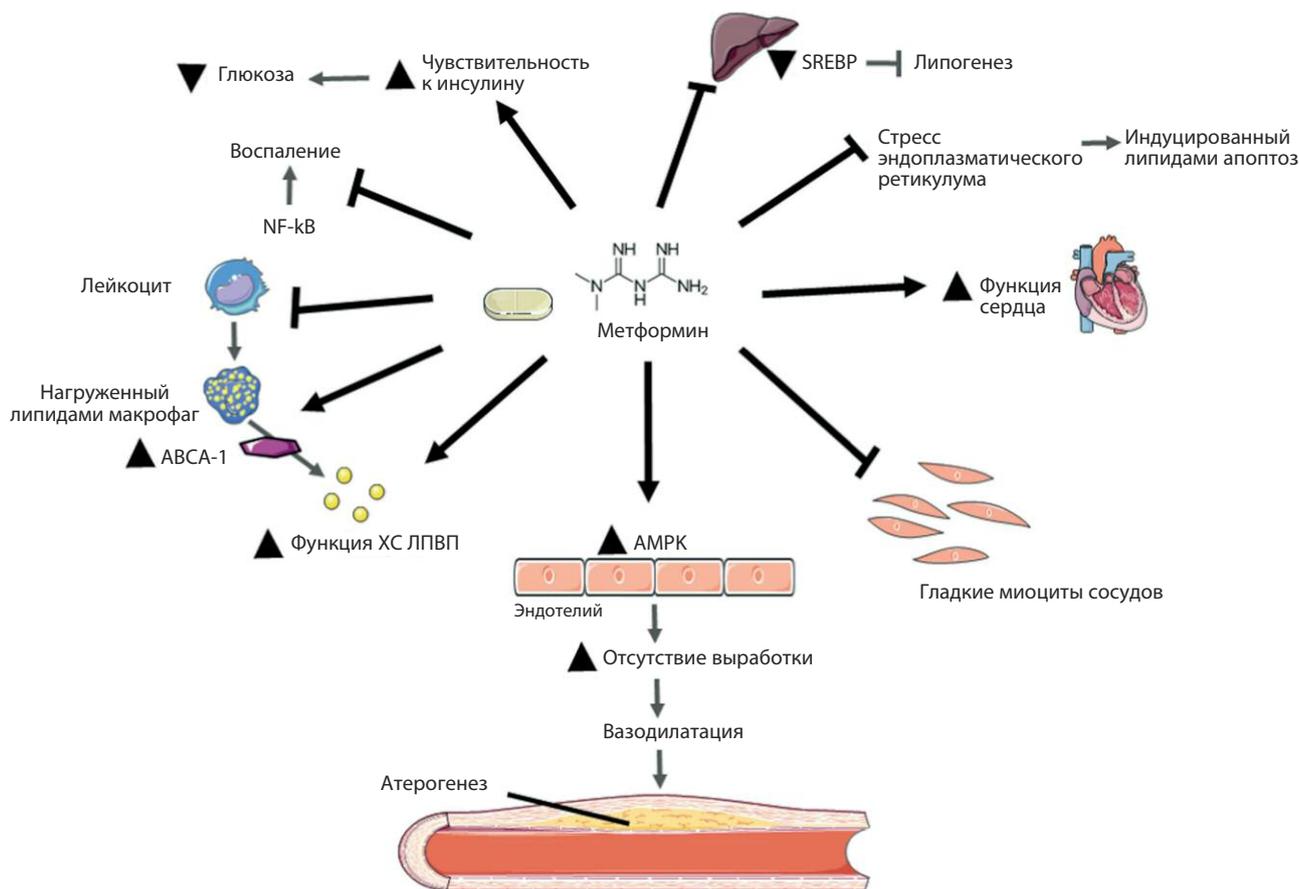
Рис. 1. Взаимосвязь контроля гликемии и выживаемости при COVID-19 [29].

Fig. 1. Relationship between glycaemic control and survival rate in patients with COVID-19 [29].



тельного увеличения ответа на ацетилхолин, снижения резистентности к инсулину и незначительного снижения тканевого фактора активации плазминогена, как было показано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 8 нед терапии метформином у женщин со стенокардией и нормальными коронарными артериями [31]. Эндотелиальная дисфункция может быть важным механизмом и терапевтической мишенью для смягчения последствий COVID-19. Метформин уменьшает тромбоз при длительном наблюдении, возможно, за счет ингибирования фактора активации тромбоцитов и высвобождения митохондриальной ДНК (мтДНК) [32, 33] и может способствовать улучшению сердечно-сосудистых исходов за счет механизмов, не зависящих от контроля уровня глюкозы. Коагулопатия и тромбоз, связанные с COVID, являются уникальными признаками этого заболевания, патофизиология которых плохо изучена. При вскрытии пациентов с COVID-19 сообщалось о широко распространенном тромбозе микро- и макрососудов [34, 35]. *Влияние на эндотелий является чрезвычайно важным аспектом применения препаратов при их использовании у пациентов с высоким кардиоваскулярным и ренальным риском, таких, например, как пациенты с СД 2-го типа (рис. 2). Это влияние становится еще более значимым, когда такого рода пациент инфицируется вирусом COVID-19. Эндотелиоцитарный фактор во многом предопределяет немедленный исход для такой когорты больных, а значит, диктует практикующим врачам необходимость заранее, до инфицирования, предупредить прогрессирование дисфункции эндотелия для облегчения тяжести возможного вирусного заболевания.*

Рис. 2. Потенциальные механизмы метформина на метаболические нарушения пациента с СД 2-го типа и COVID-19 [36].  
 Fig. 2. Potential mechanisms underlying the effects of metformin on the metabolic disorder in patient with diabetes mellitus type 2 and COVID-19 [36].



### Влияние приема метформина на легочную ткань

Модели *in vivo* продемонстрировали, что метформин способствует AMPK-зависимому разрешению поврежденной легочной ткани, что указывает на потенциальную роль в лечении фиброза легких, вызванного воспалением в результате тяжелых инфекций [37]. Эндотелий легочных сосудов наблюдался в ткани легких пациентов с COVID-19 [38]. Более ранние исследования также продемонстрировали, что метформин ингибирует индуцированный конечными продуктами гликозилирования воспалительный ответ в макрофагах частично за счет активации AMPK и подавления пути RAGE/NFκB, что считается важным при воспалении легких и эндотелие, связанных с COVID-19 [39]. Кроме того, прием метформина был связан с уменьшением легочного фиброза за счет снижения уровня TGF-β и VEGF, а также с разрешением легочного фиброза за счет активации легочных миофибробластов [26, 40]. Легочный фиброз был отмечен у людей с COVID-19, особенно у людей с повышенным уровнем интерлейкина (ИЛ)-6 [41]. Таким образом, активация AMPK при терапии метформинном способствует меньшей исходной степени воспаления легочной ткани, при этом ускоряя процесс разрешения воспаления, и уменьшает риск возникновения фиброза в постковидный период.

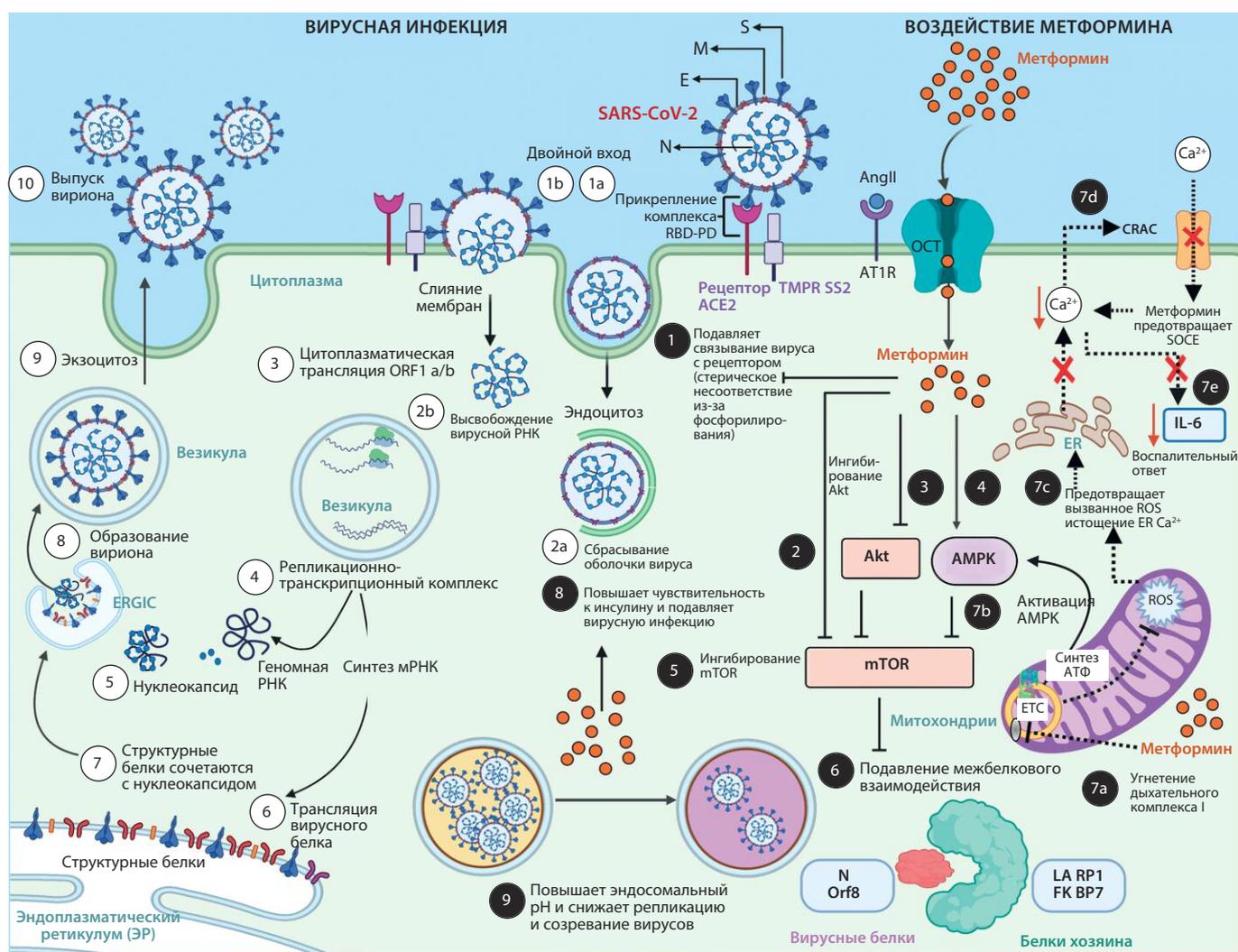
### Метформин оказывает иммуномодулирующее действие

Показано, что у пациентов с диабетом и без него метформин благоприятно влияет на уровень медиаторов воспаления, включая ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО-α), повышая уровень ИЛ-10 и подавляя хемокиновый лиганд CC [19, 42–44]. Активация метформинном пути AMPK/mTor/Stat3, по-видимому, уводит макрофаги от провоспалительной классической активации, которая увеличивает продукцию ФНО/ИЛ-6/ИЛ-1β (цитокинов), которые способствуют тяжелому течению COVID-19) [22, 45, 46]. Возможные доказательства этого эффекта были продемонстрированы в ретроспективном исследовании R. Chen и соавт., включившем 904 пациента с COVID-19, которое показало, что у принимавших метформин были более низкие уровни ИЛ-6 по сравнению с теми, кто не принимал метформин [47]. Также метформин ингибирует передачу сигналов толл-подобного рецептора 7 (TLR7) и выработку интерферона, что представляется важным для патофизиологии COVID-19 [48, 49]. Кроме того, метформин ингибирует опосредованную IgE и арилуговодородами активацию тучных клеток [50]. Активация тучных клеток считается ранним индикатором воспалительной реакции при инфицировании SARS-CoV-

Рис. 3. Механизмы вирусной инвазии и репликации вирусных частиц и точки возможного приложения действия метформина [86].  
 Fig. 3. Mechanisms of viral invasion and viral replication, possible avenues for the effects of metformin [86].

Численные показатели (1)–(10) иллюстрируют различные стадии типичной вирусной инфекции, репликации, транскрипции, трансляции белка, сборки вирионов и высвобождения. Вирусная инфекция начинается со связывания спайкового белка [S] вируса с рецептором хозяина ACE2 с образованием комплекса RBD-PD. Это присоединение праймируется другим мембранным белком под названием TMPRSS2 «(1)а». "(1)б" указывает на другую форму проникновения вируса через слияние мембраны хозяина. За вирусным проникновением эндоцитоза следует снятие покрытия «(2)а» и высвобождение генома вирусной РНК «(2)б», который транслируется в белки вирусной РНК-полимеразы, что приводит к образованию (3) субгеномных (–) РНК, затем используемых в качестве шаблона из субгеномных (+) мРНК. После этого происходят следующие процессы: репликация цитоплазматической вирусной РНК (4) и транскрипция нуклеокапсидного белка [N] (5) и последующая трансляция (6) структурных вирусных белков [S], мембраны [M] и белка оболочки [E] в ER; затем следует сборка структурного белка [S], [M] и [E] с комплексом РНК вирусного генома [N] белка (7) и зрелой сборкой вирионов (8) в ERGIC. Собранные вирионы отрываются от везикулы Гольджи (9) и высвобождаются (10) экзоцитозом.

Численные показатели 1–9 иллюстрируют потенциальные участки вирус-хост-направленного действия метформина. Метформин может потенциально ингибировать прикрепление вируса к плазматической мембране хозяина, блокируя связывание вируса с рецептором хозяина ACE2. Метформин непосредственно 2, косвенно через ингибирование Akt 3 или через активацию AMPK 4 ингибирует активность mTOR 5, что приводит к подавлению взаимодействия вируса с белком хозяина 6. Ингибирование дыхательного комплекса I метформином «7а» активирует AMPK «7б» и приводит к ингибированию передачи сигналов mTOR. Метформин также ингибирует митохондриальную генерацию АФК «7с», которая впоследствии предотвращает АФК-индуцированный ЭР кальций (Ca<sup>2+</sup>) истощение и подавляет активацию канала CRAC «7д», предотвращая SOCE и в конечном итоге предотвращая повышение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и последующее высвобождение воспалительного медиатора IL-6 «7е», который часто ассоциируется с COVID-19 и опосредует тромбоз. Метформин повышает чувствительность к инсулину и ингибирует вирусные инфекции, модифицирует эндосомальный pH и уменьшает репликацию и созревание вируса.



2 и, возможно, может рассматриваться как маркер надвигающегося цитокинового шторма [51, 52]. Было обнаружено, что тучные клетки самок крыс вызывают большее увеличение ФНО-α, чем тучные клетки самцов крыс, что может объяснить наблюдаемые данные о снижении

смертности у женщин, получавших метформин, в отличие от мужчин, получавших метформин [53].

*Цитокиновый шторм – воспалительная реакция в организме, при которой уровень цитокинов в крови резко возрастает, что приводит к атаке иммунитета на клетки*

и ткани собственного организма. Следствием этого могут стать разрушение тканей и органов и гибель организма.

Метформин уменьшает количество нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов [19, 54, 55]. НВЛ представляют собой микробицидные соединения, содержащие ДНК, гистоны и белки [54, 55]. Сыворотки пациентов с COVID-19 демонстрируют повышенный уровень этих гистонов и компонентов ДНК [55]. Было высказано предположение, что чрезмерное образование НВЛ приводит к цитокиновому шторму и микротромбам и, в конечном итоге, к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) при COVID-19 [56]. Лимфопения и инфильтрация нейтрофилами легочных капилляров были важными признаками тяжелого течения COVID-19 [7, 19, 47, 57]. Таким образом, ингибирование метформинем высвобождения НВЛ может смягчить развитие последующего повреждения легких. Понимание специфических молекулярных аспектов активации воспаления, равно как и возможности коррекции чрезмерного воспалительного ответа, чрезвычайно важно с точки зрения дальнейших разработок средств (и использования известных препаратов с такими свойствами), способствующих эффективному управлению воспалением.

### Метформин может снижать вирусную репликацию

Имеются некоторые данные о том, что метформин повышает pH эндосом за счет действия на вакуолярную АТФазу и/или эндосомальные обменники  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  [58], тем самым снижая репликацию вируса. Метформин также косвенно приводит к изменению пути mTOR [23], что может сократить жизненный цикл вируса за счет воздействия на белки, включая Otf9c и Nsp7 [23]. Специфический белок Otf9c может способствовать уклонению вируса от иммунного ответа [59], а белок Nsp7 необходим для активности РНК-полимеразы и репликации вирусной частицы [60]. Ряд других исследований предполагает связь между повышенным уровнем ИЛ-6 и сигнальным путем AMPK/mTOR и их ролью в усугублении микрососудистых осложнений, вызванных диабетом, а также в развитии резистентности к инсулину [61]. Накопленные данные привели к тому, что ингибиторы mTOR были предложены в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения COVID-19 [62]. Кроме того, D. Gordon и соавт. обнаружили *in vitro* эффективность метформина против SARS-CoV-2, но не выяснили специфический механизм ингибирования репликации вируса (рис. 3) [63]. *Воздействие метформина на способность вируса COVID к репликации, а также влияние на способность вируса уходить от иммунного ответа организма хозяина трудно переоценить. В конечном счете именно динамика нарастания реплицирующихся вирусных частиц во многом предопределяет прогноз для пациента, а значит, эффект метформина, а также потенциальных таргетных вариантов терапии, направленных на ингибирование mTOR, может сыграть ключевую роль в лечении вирусных заболеваний.*

### Метформин может уменьшить проникновение SARS-CoV-2 в клетки

Активация AMPK метформинем увеличивает фосфорилирование и экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [64]. Фосфорилирование рецептора ACE2 может изменить конформацию внеклеточного домена ACE2 и уменьшить, таким образом, проникновение SARS-CoV-2 в клетки (рис. 4) [6, 24, 65–67]. *Способность вируса к внутриклеточной инвазии, а также тропность вируса к определенным видам ткани из-за наличия вирусных рецепторов на поверхности специфических клеток – одна из ключевых особенностей, влияющих на прогноз течения болезни. Способность препаратов, в частности метформина, влиять на конфигурацию рецепторов, предохранять клетки от вторжения вируса является значимым свойством, наличие которого позволяет объяснить существенное снижение риска тяжелого течения и смерти таких больных.*

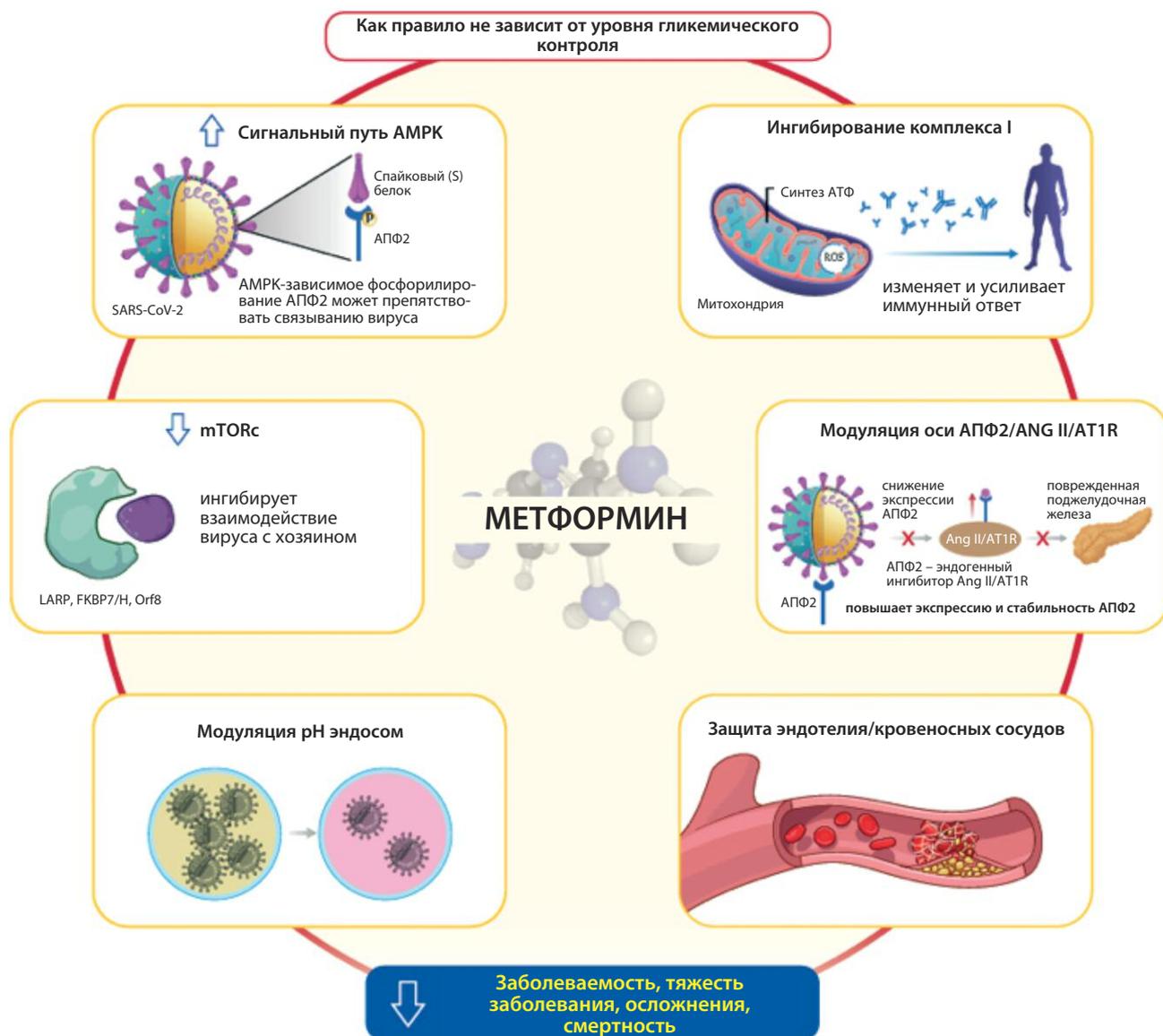
### Метформин может умеренно снижать массу тела

Ожирение является известным фактором риска неблагоприятных исходов инфекции COVID-19, уступая только фактору пожилого возраста [16]. Несколько исследований показало, что применение метформина связано со снижением массы тела у пациентов как с СД 2-го типа, так и без него [3, 70], влияя на степень инсулиночувствительности печени и скелетной мускулатуры. Была также показана роль фактора роста/дифференциации 15 (GDF15), что, по-видимому, является важным механизмом действия, с помощью которого метформин вызывает потерю массы тела [3, 70, 71]. Повышение уровня GDF15 на фоне приема метформина связано с уменьшением потребления пищи и снижением массы тела [71]. *Это свойство препарата чрезвычайно важно с точки зрения снижения частоты тяжелого течения и высокой смертности у таких больных. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что при снижении массы тела снижается также и вероятность инфицирования, что вносит свой вклад в снижение неблагоприятных исходов COVID-19.*

### Улучшая микробиом, метформин может ограничивать системное воспаление

В последние годы становится все более очевидным, что микробные сообщества, составляющие микробиом, имеют решающее значение для здоровья человека. Ожирение, СД и другие нарушения обмена веществ связаны с несбалансированной микробиотой [72]. Изменение микробиома (дисбиоз) может привести к ряду патологических эффектов, которые могут способствовать ухудшению метаболического прогноза, включая слизистые и системные воспаления, микробную транслокацию и повреждение плотного эпителиального барьера участков слизистой оболочки кишечника. Кроме того, некоторые исследования показали, что заболевание COVID-19 связано с микробным дисбактериозом, который может быть потенциальным механизмом, лежащим в основе системного воспаления и нарушения регуляции иммунитета при заболевании COVID-19 [73, 74].

Рис. 4. Потенциальные механизмы влияния метформина при COVID-19 [68, 69].  
 Fig. 4. Potential mechanisms underlying the effects of metformin in patients with COVID-19 [68, 69].



Учитывая вышеизложенное, еще одним механизмом, с помощью которого метформин может снижать тяжесть заболевания при COVID-19, является позитивное влияние на микробиом и усиление микробиом-опосредованного противовоспалительного действия. Действительно, несколько исследований показало, что метформин может изменить микробиом: повышая количество «пробиотических» штаммов (т.е. потенциально противовоспалительных бактерий, таких как *Lactobacillus*) [75], увеличивая количество штаммов бактерий, таких как *Bifidobacteria*, *Megasphaera*, *Ruminococcus* и *Butyrivibrio*, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты [75, 76], необходимые для функции эпителиального барьера и регуляции воспаления. Прием метформина также приводит к увеличению количества штаммов бактерий, таких как *Bacteroides* spp. которые производят желчные кислоты, необходимые для гомеостаза липид-

ного обмена [77], происходит изменение микробиоты, приводящее к снижению общего воспаления за счет снижения передачи сигналов TLR-4, микробной транслокации и дисфункции барьера [72, 75]. Прием метформина повышает уровень бактерий вида *Akkermansia*, которые разлагают муцины, что может предотвратить образование биопленок, которые могут способствовать развитию воспалительных видов бактерий. Кроме того, было показано влияние метформина на бактерии, которые, как известно, связаны с повреждением барьера и воспалением, включая *Prevotella*.

Таким образом, потенциальный механизм, с помощью которого метформин может улучшить прогноз при COVID-19, может заключаться в улучшении микробиома и последующем снижении воспаления. Влияние метформина на нормализацию зубиотического микробиома изучено достаточно хорошо. Вместе с тем роль микробио-

ты в прогнозе течения COVID-19 оставляет немало белых пятен. Однако накопленные данные о влиянии нормализации пробиотических колоний на системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс и метаболические нарушения позволяют сделать вывод о том, что эти свойства метформина имеют свои точки приложения у больных COVID-19.

### История противовирусных свойств метформина

Было обнаружено, что метформин обладает противовирусной активностью, до SARS-CoV-2. В 1940-х и 1950-х годах метформин использовался в лечении гриппа (под названием «Флумамин»). Также было обнаружено, что он эффективен против парагриппа и коровьей оспы [1, 78]. Метформин также был связан с улучшением противотуберкулезного эффекта при применении антибактериальных препаратов, и в настоящее время его потенциальные эффекты изучаются при лечении ВИЧ [79]. В случае вируса Зика, другого РНК-содержащего вируса, активация АМПК метформином приводила к ограничению репликации вируса за счет усиления естественного противовирусного иммунного ответа [80, 81]. У пациентов с гепатитом С применение метформина было связано с улучшением вирусологического ответа на противовирусные препараты и снижением резистентности к инсулину [82]. В мае 2020 г. D. Gordon и соавт. обнаружили, что метформин снижает количество вирусных частиц SARS-CoV-2 и повышает жизнеспособность клеток *in vitro* [63]. Неизвестно, связана ли более низкая смертность, наблюдаемая у пациентов, инфицированных COVID-19, которые принимают метформин, с прямой активностью против самого вируса или же опосредована влиянием препарата на уровне макроорганизма. В любом случае, сама история использования препарата метформин указывает на попытки применения препарата в качестве противовирусного средства, а в эпоху доказательной медицины данные аспекты применения препарата, хоть и не по прямым показаниям, нашли свое подтверждение, а значит, могут и должны быть доведены до внимания широкой медицинской общественности.

### Безопасность применения метформина

Метформин в целом является безопасным лекарственным средством, которое широко используется в течение десятилетий [83]. Он хорошо переносится большинством людей, а появление метформина с пролонгированным высвобождением улучшает комплаентность и может уменьшить побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и улучшить соблюдение режима лечения [84]. Использование метформина без других сахароснижающих препаратов не приводит к снижению уровня глюкозы ниже физиологических уровней. По этой причине он считается безопасным лекарством для пожилых людей [85]. Наиболее распространенной проблемой безопасности является возможность лактат-ацидоза, но этот неблагоприятный побочный эффект встречается редко [83]. Обзор показал, что даже у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени риск лактат-

ацидоза низок [86]. Недавние данные X. Cheng и соавт. также показали, что стационарное применение метформина в дозе 2–3 г/сут было в значительной степени связано с увеличением частоты развития лактат-ацидоза (отношение шансов – ОШ 22,57; 95% доверительный интервал – ДИ 1,99–256,71;  $p=0,012$ ) и ацидоза (ОШ 12,79; 95% ДИ 1,24–132,14;  $p=0,032$ ), при этом в том же исследовании ни низкие (<1 г в день), ни умеренные дозы (1–2 г в день) не были значимо связаны с ацидозом или лактат-ацидозом. Кроме того, частота сердечной недостаточности была значительно ниже в группе метформина по сравнению с группой без метформина (скорректированное отношение риска 0,61; 95% ДИ 0,43–0,87;  $p=0,006$ ) [87].

Кроме того, несмотря на то, что метформин проникает через плаценту, с 2022 г. в ряде европейских стран он считается безопасным и может применяться во время беременности, это дополнение было внесено в европейскую инструкцию по применению препаратов метформина немедленного и пролонгированного высвобождения. В исследованиях, рандомизирующих беременных женщин на сахароснижающую терапию, метформин ассоциировался с меньшей прибавкой массы тела во время беременности и меньшим риском преэклампсии по сравнению с инсулином. Кроме того, другие рандомизированные контролируемые исследования показали, что метформин связан со снижением риска гипертензивных нарушений беременности у женщин с ожирением или СД [88, 89]. В настоящее время прием метформина во время беременности в России не разрешен.

На данный момент в РФ оригинальный метформин представлен препаратом Глюкофаж® Лонг. При приеме препарата отмечалась меньшая частота возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с метформином немедленного высвобождения [90]. 96,5% пациентов с СД 2-го типа продемонстрировали очень высокую приверженность терапии препаратом Глюкофаж® Лонг. Высокая приверженность сопровождалась улучшением показателей гликемического контроля и хорошей переносимостью препарата. Однократный прием препарата приводил к большей удовлетворенности пациентов лечением из-за удобства применения [91].

### Заключение

Цель этой обзорной статьи состояла в том, чтобы предоставить исходные данные о применении метформина у больных COVID-19. Обсервационные исследования показали связь со сниженным риском смертности у пациентов, которые принимали метформин до госпитализации с COVID-19. Многие исследования предлагают разнообразные эффекты метформина, объясняющие его положительный эффект у больных COVID-19 (см. таблицу). Было показано, что метформин ингибирует SARS-CoV-2 *in vitro*. Учитывая вышеупомянутые результаты исследований, вероятные механизмы эффекта метформина в снижении заболеваемости и смертности, связанной с COVID-19 (см. таблицу), превосходный профиль безопасности, низкую стоимость и разрушительный характер глобальной пандемии COVID-19, метформин должен

Таблица. Потенциальные механизмы влияния приема метформина на течение COVID-19 <i>Table. Potential mechanisms underlying the effects of metformin intake on the course of COVID-19</i>		
Пути воздействия	Перекрывающий механизм действия метформина	Теоретическая взаимосвязь с COVID-19
I. Проникновение и жизненный цикл вируса	Активирует АМПК, что может привести к конформационным изменениям АПФ2 [24, 65, 66]. Ингибирует mTOR, снижая содержание комплексов вирусных белков, играющих главную роль в репликации вируса [24]	Уменьшение степени проникновения SARS-CoV-2 через АПФ2 и репликация через Orf9c и Nsp7 [23, 24, 65, 66]
II. Иммуномодуляция	Снижает содержание IL-6, TNFα и подавляет хемокиновый лиганд с С-С-мотивом [19, 42–44]; ингибирует передачу сигналов TLR-7 [25, 48, 49]. Возможно, также повышает уровень IL-10 (трудно интерпретировать данное повышение IL-10, поскольку оно может наблюдаться в ответ на снижение ТМЕα) [19]	Эти цитокины вносят вклад в заболеваемость COVID-19 [22, 45, 46]. Y. Chen и соавт. обнаружили более низкий уровень IL-6 при применении метформина [92]
III. Нейтрофильные внеклеточные ловушки	Уменьшение количества нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), которые высвобождаются из нейтрофилов и содержат ДНК, гистоны и белки, обладающие микробицидным действием [54, 55]. Снижение количества нейтрофилов более чем на 1000 клеток/мм [3] за 3 мес приема метформина [53]	Чрезмерное формирование НВЛ приводит к цитокиновому шторму и образованию микротромбов (возможно, не зависящему от тканевого фактора) и ОРДС при COVID-19 [56]. Инфильтрация нейтрофилами легочных капилляров была важным признаком тяжелого течения заболевания COVID [7, 19, 47, 57]
IV. Снижение концентрации глюкозы в крови	Фосфорилирует АМПК [17], увеличивая чувствительность печени к инсулину, утилизацию глюкозы кишечником, секрецию GLP-1 и оказывая благоприятное влияние на микриобиом кишечника [18]	Гликемия связана с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и смертностью у пациентов с COVID-19 [28]
V. Стабилизация тучных клеток	Ингибирует опосредованную Ig и арилуглеводородами активацию тучных клеток [50]. Тучные клетки у самок крыс вызывают более сильное увеличение концентрации TNFα, чем тучные клетки у самцов крыс, что может объяснить более выраженный положительный эффект метформина у женщин, чем у мужчин с COVID [53]	Активация тучных клеток упоминается как ранний показатель воспалительного ответа на SARS-CoV-2 и цитокинового шторма [51, 52]
VI. Уменьшение образования тромбов	Уменьшает образование тромбов при длительном последующем наблюдении, что, как считается, происходит за счет ингибирования фактора активации тромбоцитов и высвобождения мтДНК [32, 33]	Тромбообразование является важным компонентом патологического процесса при COVID-19 [34, 35]
VII. Функция эндотелия	Значимо снижает НОМА-IR и незначимо снижает концентрацию тканевого активатора плазминогена через 8 недель после рандомизации в группу приема метформина [31]	Эндотелит легочных сосудов обнаруживался в легких пациентов с COVID-19 [38]
VIII. Легочный фиброз	Увеличение частоты разрешения фиброза за счет активации АМПК миофибробластов легких [40]. Уменьшение проявлений легочного фиброза (за счет NFK, снижения TGF-β, VEGF) [26]	Фиброз развивается после инфекции COVID, особенно у пациентов с высоким уровнем IL-6 [41]
IX. pH в эндосомах	Повышение pH за счет действия на вакуолярную АТФазу, Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> -обменники эндосом [58]	Высокий pH в эндосомах ингибирует репликацию вируса

быть проспективно оценен как препарат с потенциальным эффектом улучшения прогноза при COVID-19.

Поскольку медицинская практика не должна меняться без точных данных, следует провести рандомизированные клинические исследования для проспективной оценки

безопасных и легкодоступных лекарств, таких как метформин, для снижения рисков, связанных с COVID-19.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Bailey CJ. Metformin: Historical Overview. *Diabetologia* 2017; 60 (9): 1566–76. DOI: 10.1007/s00125-017-4318-z
- Ungar G, Freedman L, Shapiro SL. Pharmacological Studies of a New Oral Hypoglycemic Drug. *Exp Biol Med* 1957; 95 (1): 190–2. DOI: 10.3181/00379727-95-23163
- Igel LI, Sinha A, Saunders KH et al. Metformin: An Old Therapy That Deserves a New Indication for the Treatment of Obesity. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18 (4): 16. DOI: 10.1007/s11883-016-0568-3
- Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of Metformin for Weight Management in Patients Without Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (6): 817–26. DOI: 10.1345/aph.1K656
- Valencia WM, Palacio A, Tamariz L, Florez H. Metformin and Ageing: Improving Ageing Outcomes Beyond Glycaemic Control. *Diabetologia* 2017; 60 (9): 1630–8. DOI: 10.1007/s00125-017-4349-5
- Kuo C-L, Pilling LC, Atkins JL et al. Biological Aging Predicts Vulnerability to COVID-19 Severity in UK Biobank Participants. *Journals Gerontol Ser A* 2021; 76 (8): e133–41. DOI: 10.1093/gerona/glab060
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With Covid-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323 (20): 2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Luo P, Qiu L, Liu Y et al. Metformin Treatment was Associated With Decreased Mortality in COVID-19 Patients With Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103 (1): 69–72. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0375
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic Characteristics and Prognosis of Inpatients With COVID-19 and Diabetes: The CORONADO Study. *Diabetologia* 2020; 63 (8): 1500–15. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x

10. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA et al. Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalised With COVID-19: A Retrospective Cohort Analysis. *Lancet Healthy Long* 2021; 2 (1): e34–41. DOI: 10.1016/S2666-7568(20)30033-7
11. Lalau J-D, Al-Salameh A, Hadjadj S et al. Metformin Use is Associated With a Reduced Risk of Mortality in Patients With Diabetes Hospitalised for COVID-19. *Diabetes Metab* 2020; 2020: 101216. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.101216
12. Lukito AA, Pranata R, Henrina J et al. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized Covid-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndrome* 2020; 14 (6): 2177–83. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.11.006
13. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-Cov-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obes (Silver Spring Md)* 2020; 28 (7): 1195–9. DOI: 10.1002/oby.22831
14. Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R et al. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV Axis: A Comprehensive Review. *Eur Respir J* 2020; 56 (1): 2000912. DOI: 10.1183/13993003.00912-2020
15. Gong L, Goswami S, Giacomini KM et al. Metformin Pathways: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22 (11): 820–7. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283559b22
16. Graham GG, Punt J, Arora M et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (2): 81–98. DOI: 10.2165/11534750-000000000-00000
17. Zhou G, Myers R, Li Y et al. Role of AMP-activated Protein Kinase in Mechanism of Metformin Action. *J Clin Invest* 2001; 108 (8): 1167–74. DOI: 10.1172/JCI13505
18. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The Mechanisms of Action of Metformin. *Diabetologia* 2017; 60 (9): 1577–85. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z
19. Cameron AR, Morrison VL, Levin D et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res* 2016; 119 (5): 652–65. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445
20. Saisho Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015; 15 (3): 196–205. DOI: 10.2174/1871530315666150316124019
21. Mancini SJ, White AD, Bijland S et al. Activation of AMP-Activated Protein Kinase Rapidly Suppresses Multiple Pro-Inflammatory Pathways in Adipocytes Including IL-1 Receptor-Associated Kinase-4 Phosphorylation. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 440: 44–56. DOI: 10.1016/j.mce.2016.11.010
22. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (6): 544–6. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30226-5
23. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. *bioRxiv* 2020; 583: 459–68. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9
24. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A Possible Role Beyond Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 108183. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108183
25. Singh AK, Singh R. Is Metformin Ahead in the Race as a Repurposed Host-Directed Therapy for Patients With Diabetes and COVID-19? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 165:108268. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108268
26. Esam Z. A Proposed Mechanism for the Possible Therapeutic Potential of Metformin in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 167: 108282. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108282
27. Ilias I, Zabuliene L. Hyperglycemia and the Novel Covid-19 Infection: Possible Pathophysiologic Mechanisms. *Med Hypotheses* 2020; 139: 109699. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109699
28. Bode B, Garrett V, Messler J et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14 (4): 813–21. DOI: 10.1177/1932296820924469
29. Zhu L, She ZG, Cheng X et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients With COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 31 (6): 1068–77. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
30. Crouse AB, Grimes T, Li P et al. Metformin Use is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With Covid-19 and Diabetes. *Front Endocrinol*. 2021; 1081: 11. DOI: 10.3389/fendo.2020.600439
31. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA et al. Effects of Metformin on Microvascular Function and Exercise Tolerance in Women With Angina and Normal Coronary Arteries: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (5): 956–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.088
32. Xin G, Wei Z, Ji C et al. Metformin Uniquely Prevents Thrombosis by Inhibiting Platelet Activation and mtDNA Release. *Sci Rep* 2016; 6: 36222. DOI: 10.1038/srep36222
33. Lu D-Y, Leu H-B. Metformin and Risk of Deep Vein Thrombosis: A Nonrandomized, Pair-Matched Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (12): A2099. DOI: 10.1016/S0735-1097(14)62102-1
34. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients With COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7 (6): e438–40. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
35. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. Covid-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: Jacc State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
36. Apostolova N, Iannantuoni F, Gruevska A et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol* 2020; 34. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101517
37. Rangarajan S, Becker EJ, Husain M et al. Metabolism of Activated Myofibroblasts Is Linked to AMPK Inactivation and Impaired Resolution of Lung Fibrosis. *D109. MODULATING the FIBROTIC Response. P* A7876–6.
38. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New Engl J Med* 2020; 383 (2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
39. Zhou Z, Tang Y, Jin X et al. Metformin Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages Partly Through AMPK Activation and RAGE/Nfkb Pathway Suppression. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 4847812. DOI: 10.1155/2016/4847812
40. Rangarajan S, Bone NB, Zmijewska AA et al. Metformin Reverses Established Lung Fibrosis in a Bleomycin Model. *Nat Med* 2018; 24 (8): 1121–7. DOI: 10.1038/s41591-018-0087-6
41. Yu M, Liu Y, Xu D et al. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged After Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol* 2020; 21 (6): 746–55. DOI: 10.3348/kjr.2020.0215
42. Ursini F, Russo E, Pellino G et al. Metformin and Autoimmunity: A “New Deal” of an Old Drug. *Front Immunol* 2018; 9 (1236): 1236. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01236
43. Dehkordi AH, Abbaszadeh A, Mir S, Hasanvand A. Metformin and its Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Effects; New Concepts. *J Renal Injury Prev* 2018; 8 (1): 54–61. DOI: 10.15171/jrip.2019.11
44. Afshari K, Dehdashtian A, Haddadi NS et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Improve the Neuropathic Pain and Locomotor Activity in Spinal Cord Injured Rats: Introduction of an Alternative Therapy. *Spinal Cord* 2018; 56 (11): 1032–41. DOI: 10.1038/s41393-018-0168-x
45. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. Covid-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
46. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (25): 2451–60. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
47. Chen R, Sang L, Jiang M et al. Longitudinal Hematologic and Immunologic Variations Associated With the Progression of COVID-19 Patients in China. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 89–100. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.003
48. Saenwongsa W, Nithichanon A, Chittaganpitch M et al. Metformin-Induced Suppression of IFN-alpha Via mTORC1 Signalling Following Seasonal Vaccination is Associated With Impaired Antibody Responses in Type 2 Diabetes. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 3229. DOI: 10.1038/s41598-020-60213-0
49. van der Made CI, Simons A, Schuurts-Hoeijmakers J et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA* 2020; 324 (7): 663. DOI: 10.1001/jama.2020.137194249.
50. Wang HC, Huang SK. Metformin Inhibits IgE- and Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Mast Cell Activation In Vitro and In Vivo. *Eur J Immunol* 2018; 48 (12): 1989–96. DOI: 10.1002/eji.201847706
51. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A et al. Mast Cells Contribute to Coronavirus-Induced Inflammation: New Anti-Inflammatory Strategy. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34 (1): 9–14. DOI: 10.23812/20-Editorial-Kritas
52. Theoharides TC. Covid-19, Pulmonary Mast Cells, Cytokine Storms, and Beneficial Actions of Luteolin. *Biofactors* 2020; 46 (3): 306–8. DOI: 10.1002/biof.1633
53. Mackey E, Ayadurai S, Pohl CS et al. Sexual Dimorphism in the Mast Cell Transcriptome and the Pathophysiological Responses to Immunological and Psychological Stress. *Biol Sex Differ* 2016; 7: 60. DOI: 10.1186/s13293-016-0113-7
54. Bendib I, de Chaisemartin L, Granger V et al. Neutrophil Extracellular Traps Are Elevated in Patients With Pneumonia-related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology* 2019; 130 (4): 581–91. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002619
55. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H et al. Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5 (11). DOI: 10.1101/2020.04.30.20086736
56. Almeida VH, Rondon AMR, Gomes T, Monteiro RQ. Novel Aspects of Extracellular Vesicles as Mediators of Cancer-Associated Thrombosis. *Cells* 2019; 8 (7). DOI: 10.3390/cells8070716
57. Zeng F, Li L, Zeng J et al. Can We Predict the Severity of Coronavirus Disease 2019 With a Routine Blood Test? *Pol Arch Intern Med* 2020; 130 (5): 400–6. DOI: 10.20452/pamw.15331

58. Kim J, You YJ. Regulation of Organelle Function by Metformin. *IUBMB Life* 2017; 69 (7): 459–69. DOI: 10.1002/iub.1633
59. Dominguez Andres A, Feng Y et al. SARS-Cov-2 ORF9c Is a Membrane-Associated Protein That Suppresses Antiviral Responses in Cells. *bioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.08.18.256776
60. Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J* 2020; 39 (3): 198–216. DOI: 10.1007/s10930-020-09901-4
61. Azar WS, Njeim R, Fares AH et al. Covid-19 and Diabetes Mellitus: How One Pandemic Worsens the Other. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21 (4): 451–63. DOI: 10.1007/s11154-020-09573-6
62. Karam BS, Morris RS, Bramante CT et al. mTOR inhibition in COVID-19: A commentary and review of efficacy in RNA viruses. *J Med Virol* 2021; 93 (4): 1843–46. DOI: 10.1002/jmv.26728
63. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020; 583 (7816): 459–68. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9
64. Zhang J, Dong J, Martin M et al. AMP-Activated Protein Kinase Phosphorylation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Endothelium Mitigates Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198 (4): 509–20. DOI: 10.1164/rccm.201712-2570OC
65. Liu J, Li X, Lu Q et al. AMPK: A Balancer of the Renin-Angiotensin System. *Biosci Rep* 2019; 39 (9). DOI: 10.1042/BSR20181994
66. Plattner F, Bibb JA. Serine and Threonine Phosphorylation. In: Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL, editors. *Basic Neurochemistry*. New York: Academic Press; 2011. P. 467–92.
67. Malhotra A, Hepokoski M, McCowen KC. ACE2 JYJS. *Metformin, and COVID-19*. *iScience* 2020; 23 (9): 101425. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101425
68. Varghese E, Samuel SM, Liskova A et al. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLOS Pathog* 2021; 17 (6): e1009634. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009634
69. Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic Potential of Metformin in COVID-19: Reasoning for Its Protective Role. *Trends Microbiol* 2021; 29 (10): 894–907. DOI: 10.1016/j.tim.2021.03.004
70. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M et al. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012; 35 (4): 731–7. DOI: 10.2337/dc11-1299
71. Coll AP, Chen M, Taskar P et al. GDF15 Mediates the Effects of Metformin on Body Weight and Energy Balance. *Nature* 2020; 578 (7795): 444–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1911-y
72. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, Diabetes, and the Gut Microbiome: An Updated Review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13 (1): 3–15. DOI: 10.1080/17474124.2019.1543023
73. Dhar D, Mohanty A. Gut Microbiota and Covid-19 – Possible Link and Implications. *Virus Res* 2020; 285: 198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018
74. Zuo T, Liu Q, Zhang F et al. Depicting SARS-CoV-2 Faecal Viral Activity in Association With Gut Microbiota Composition in Patients With COVID-19. *Gut* 2021; 70 (2): 276–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294
75. Zhang W, Xu JH, Yu T, Chen QK. Effects of Berberine and Metformin on Intestinal Inflammation and Gut Microbiome Composition in Db/Db Mice. *BioMed Pharmacother* 2019; 118: 109131. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109131
76. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia Muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care* 2017; 40 (1): 54–62. DOI: 10.2337/dc16-1324
77. Sun L, Xie C, Wang G et al. Gut Microbiota and Intestinal FXR Mediate the Clinical Benefits of Metformin. *Nat Med* 2018; 24 (12): 1919–29. DOI: 10.1038/s41591-018-0222-4
78. Garcia EY. Flumamine, A New Synthetic Analgesic and Antiflu Drug. *Ph Med Assoc* 1950; 26: 287–93.
79. Schor S, Einav S. Combating Intracellular Pathogens With Repurposed Host-Targeted Drugs. *ACS Infect Dis* 2018; 4 (2): 88–92. DOI: 10.1021/acscinfed.7b00268
80. Singh S, Singh PK, Suhail H et al. Amp-Activated Protein Kinase Restricts Zika Virus Replication in Endothelial Cells by Potentiating Innate Antiviral Responses and Inhibiting Glycolysis. *J Immunol* 2020; 204 (7): 1810–24. DOI: 10.4049/jimmunol.1901310
81. Cheng F, Ramos da Silva S et al. Suppression of Zika Virus Infection and Replication in Endothelial Cells and Astrocytes by PKA Inhibitor PKI 14-22. *J Virol* 2018; 92 (4): e02019-02017. DOI: 10.1128/JVI.02019-17
82. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH et al. The Effect of Metformin on the Efficacy of Antiviral Therapy in Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and Insulin Resistance. *Int J Infect Dis* 2012; 16 (6): e436–41. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.02.004
83. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA* 2019; 321 (19): 1926–7. DOI: 10.1001/jama.2019.3805
84. Henry RR, Frias JP, Walsh B et al. Improved Glycemic Control With Minimal Systemic Metformin Exposure: Effects of Metformin Delayed-Release (Metformin DR) Targeting the Lower Bowel Over 16 Weeks in a Randomized Trial in Subjects With Type 2 Diabetes. *PloS One* 2018; 13 (9): e0203946. DOI: 10.1371/journal.pone.0203946
85. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* 2012; 35 (12): 2650–64. DOI: 10.2337/dc12-1801
86. Smith FC, Stocker SL, Danta M et al. The Safety and Pharmacokinetics of Metformin in Patients With Chronic Liver Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51 (5): 565–75. DOI: 10.1111/apt.15635
87. Cheng X, Liu Y-M, Li H et al. Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 32 (4): 537–47. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.013
88. Alqudah A, McKinley MC, McNally R et al. Risk of Pre-Eclampsia in Women Taking Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Med* 2018; 35 (2): 160–72. DOI: 10.1111/dme.13523
89. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A et al. Metformin for Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy in Women With Gestational Diabetes or Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52 (6): 706–14. DOI: 10.1002/uog.19084
90. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (4): 565–72. DOI: 10.1185/030079904125003278
91. Аметов А.С. Приверженность пациентов терапии метформином пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2017; 4: 52–6. DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00002 [Ametov AS. Priverzhennost' patsientov terapii metforminom prolonirovannogo deistviya (Glyukofazh® Long) v usloviyakh real'noi klinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2017; 4: 52–6. DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00002 (in Russian)].
92. Chen Y, Yang D, Cheng B et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care* 2020; 43 (7): 1399–407. DOI: 10.2337/dc20-0660

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

**Овсянников Константин Валерьевич** – канд. мед. наук, проф. каф. терапии МБУ ИНО ФМБА России, рук. Эндокринологического центра КБ №85 ФМБА

**Konstantin V. Ovsyannikov** – Cand. Sci. (Med.), Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education FMBA of Russia

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.04.2022

# Улучшение восприятия терапии препаратом Соликва СолоСтар® в сравнении со смешанным инсулином: исходы, сообщаемые пациентами, принявшими участие в исследовании SoliMix

Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, Е.А. Яновская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая больница», Ярославль, Россия

t.y.demidova@gmail.com

## Аннотация

Поскольку сахарный диабет 2-го типа (СД 2) характеризуется прогрессирующей утратой функции β-клеток поджелудочной железы, возникает потребность в добавлении инсулина к текущей терапии с целью компенсации заболевания и предотвращения развития осложнений. В клинических рекомендациях предложены различные варианты интенсификации терапии СД 2 – как монопрепараты инсулина, так и его комбинации с агонистами глюкагоноподобного пептида 1-го типа. Последние продемонстрировали клиническую эффективность в достижении гликемического контроля и благоприятный профиль безопасности в клинических исследованиях. Другой важный вопрос – приверженность или восприятие (англ. «adherence») лечения самим пациентом, поскольку для многих смена терапии или изменение самого формата (назначение инъекций) может сопровождаться дополнительным стрессом.

Целью данного исследования было изучить эффективность, безопасность и восприятие пациентами лечения СД 2 при применении фиксированной комбинации инсулин гларгин/ликсисенатид (Соликва СолоСтар®) по сравнению со смешанным инсулином.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, исходы терапии, комплаентность, инсулинорезистентность, инсулин гларгин/ликсисенатид.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Яновская Е.А. Улучшение восприятия терапии препаратом Соликва СолоСтар® в сравнении со смешанным инсулином: исходы, сообщаемые пациентами, принявшими участие в исследовании SoliMix. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 63–66.

DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0059

## Improvement of adherence to therapy with Soliqua SoloStar® compared to premixed insulin: patient-reported outcomes (PROs) provided by the SoliMix study participants

Tatiana Yu. Demidova<sup>1</sup>, Elena A. Yanovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Yaroslavl Region "Regional Clinical Hospital"

t.y.demidova@gmail.com

## Abstract

Given that type 2 diabetes mellitus (T2D) is characterized by progressive loss of the pancreatic beta-cell function, there is a need to add insulin to the ongoing therapy for disease management and prevention of complications. The guidelines provide various options for the T2D therapy intensification, both insulin alone and the combinations of insulin and GLP-1RA. The latter have demonstrated clinical efficacy in achieving glycemic control and a favorable safety profile in clinical trials. Another important issue is the patient's adherence to treatment, since in many patients switching to another drug or "format" (injection prescribing) may be associated with additional stress.

The study was aimed to study the efficiency and safety of the T2D therapy with the insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (Soliqua SoloStar®) compared to premixed insulin, and to assess the patients' adherence to treatment.

**Key words:** diabetes mellitus, treatment outcome, patient compliance, insulin resistance, insulin glargine/lixisenatide.

**For citation:** Demidova T.Yu., Yanovskaya E.A. Improvement of adherence to therapy with Soliqua SoloStar® compared to premixed insulin: patient-reported outcomes (PROs) provided by the SoliMix study participants. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 63–66. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0059

Назначение инсулинотерапии (ИТ) при сахарном диабете 2-го типа (СД 2) обусловлено прогрессирующей утратой функции β-клеток поджелудочной железы и является логичным терапевтическим подходом для достижения оптимального контроля гликемии [1].

Раннее назначение инсулина у пациентов с декомпенсированным течением СД 2 необходимо для предотвращения и/или снижения риска развития долгосрочных осложнений СД. Тем не менее наблюдения из реальной практики показывают, что зачастую старт ИТ откладывается: примерно у 50% пациентов с неадекватным контролем СД 2 ИТ была отсрочена на 3–5 лет после уже

установленной неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП).

Выделяют множество факторов, которые могут повлиять как на решения клинициста, так и на страхи пациента относительно ИТ [2].

Согласно современным подходам к интенсификации терапии СД 2, выделяют следующие 4 алгоритма достижения компенсации [3]:

- 1) добавление инсулина короткого действия к базальному инсулину с последующей титрацией;
- 2) добавление готовой смеси инсулина (базальный/панкреальный компонент);

Таблица 1. Основные демографические характеристики пациентов  
Table 1. Main demographic characteristics of the patients

Параметр	Возраст, лет	Пол, % женский	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Длительность СД 2, годы	HbA <sub>1c</sub> , %	Дневная доза базального инсулина, Ед/ кг
иГларЛикси (n=443)	59,8±10,3	49,4	29,7±4,7	13,0±7,1	8,6±0,7	0,4±0,1
Диасп 30	59,8±10,0	50,9	30,0±5,1	13,0±7,4	8,6±0,7	0,4±0,1

Таблица 2. Оценка восприятия назначенного лечения пациентами по шкале TRIM-D  
Table 2. Patient-rated TRIM-D score for adherence to treatment prescribed

Бремя заболевания	Повседневная жизнь	Управление диабетом	Комплаенс	Психологическое здоровье
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хранение лекарств</li> <li>• Подготовка лекарства к применению</li> <li>• Прием лекарства в нужное время</li> <li>• Ношение с собой лекарств и расходных материалов</li> <li>• Легкость и удобство приема лекарств</li> <li>• Мониторинг гликемии так часто, как это необходимо</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Социальные активности</li> <li>• Ограничения повседневной деятельности?</li> <li>• Вы делаете меньше, чем хотели бы?</li> <li>• Планирование времени приема пищи</li> <li>• Вы чувствуете напряжение в отношениях с друзьями или семьей?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Помогает предотвратить чувство усталости или недостатка энергии?</li> <li>• Помогает избежать повышенного уровня сахара в крови (гипергликемии)</li> <li>• Помогает контролировать свой вес</li> <li>• Помогает контролировать свой диабет</li> <li>• Помогает избежать низкого уровня сахара в крови (гипогликемии)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пропуск дозы</li> <li>• Задержка или отложенный прием лекарства</li> <li>• Прием лекарства в другое время, чем предписано</li> <li>• Беспокойство, что вы забыли принять/пропустили последнюю дозу лекарства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Злость, нервозность или тревога</li> <li>• Обеспокоенность побочными эффектами приема лекарства</li> <li>• Депрессия, нездоровье</li> <li>• Обеспокоенность уровнем сахара в крови</li> <li>• Обеспокоенность тем, что лекарство не помогает замедлить или предотвратить осложнения диабета</li> <li>• Чувство смущения или неловкости при приеме препарата</li> </ul>

3) добавление агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1) ежедневного или еженедельного приема в дополнение к уже назначенному базальному инсулину;

4) переход на фиксированную комбинацию базального инсулина и аГПП-1 1 раз в день.

Помимо рекомендаций необходимо также учитывать мнение и способность пациента строго следовать назначенному режиму терапии, поскольку удовлетворенность лечением, включая восприятие его эффективности, сложности и нежелательные явления – ключ к достижению приверженности [4].

**Цель исследования** – сравнить эффективность и безопасность фиксированной комбинации инсулина гларгина 100 ед/мл и ликсисенатида (иГларЛикси) со смесью инсулина (двухфазный инсулин аспарт 30 – Диасп 30), а также оценить восприятие назначенной терапии пациентами [5].

## Материалы и методы

SoliMix представляет собой первое мультицентровое открытое рандомизированное клиническое исследование фазы IIIb, в котором сравнивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации базального инсулина гларгин и аГПП-1 (иГларЛикси) со смесью инсулина (Диасп 30) у 887 пациентов (HbA<sub>1c</sub> ≥7,5≤10%) с СД 2, с субоптимально контролируемым на терапии базальным инсулином в комбинации с ПССП [метформин и ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) или без него] в течение 26 нед.

Основными конечными точками были оценка динамики снижения HbA<sub>1c</sub>, изменения массы тела и количества эпизодов гипогликемии. Дополнительно изучалось восприятие лечения пациентами с использованием шкалы Treatment-Related Impact Measure Diabetes (TRIM-D) посредством оценки 28 пунктов, каждый из которых оценивался по 5-балльной шкале, подобной шкале Лайкерта, где 1 – «не устраивает» или «неудобно», «никогда/почти никогда», а 5 – «чрезвычайно доволен» или «удобно», «всегда/почти всегда».

Кроме того, участники исследования (как врачи, так и пациенты) давали Глобальную оценку эффективности лечения (Global Treatment Effectiveness Evaluation – GTEE), отвечая всего на 1 вопрос (предлагалось оценить предполагаемую эффективность лечения диабета):

- 1 – ухудшение течения СД;
- 2 – отсутствие заметных изменений;
- 3 – различимое, но недостаточное улучшение;
- 4 – выраженное улучшение течения СД;
- 5 – полный контроль над заболеванием.

## Основные демографические параметры участников исследования SoliMix

Всего в исследовании приняли участие 887 пациентов из 89 центров в 17 странах.

В целом, частота диабетической нейропатии составила 27,7%, диабетической ретинопатии – 15,1%, диабетической нефропатии – 9,7%.

Основные демографические данные пациентов представлены в табл. 1.

Оценка восприятия течения СД 2 представлена в табл. 2.

## Результаты

Динамика оценки восприятия по модулям TRIM-D представлена на рис. 1.

Сумма баллов по опроснику TRIM-D в зависимости от клинических исходов представлена на рис. 2. У пациентов со схожими клиническими исходами (изменение уровня  $HbA_{1c}$ , изменение массы тела или наличие эпизодов гипогликемии в период проведения исследования) более значимые изменения суммарной оценки по опроснику TRIM-D наблюдались у пациентов в группе иГларЛикси в сравнении с группой пациентов на терапии Диасп 30. Таким образом, отмечалось более выраженное улучшение восприятия лечения в группе иГларЛикси по сравнению с группой Диасп 30 независимо от клинических исходов.

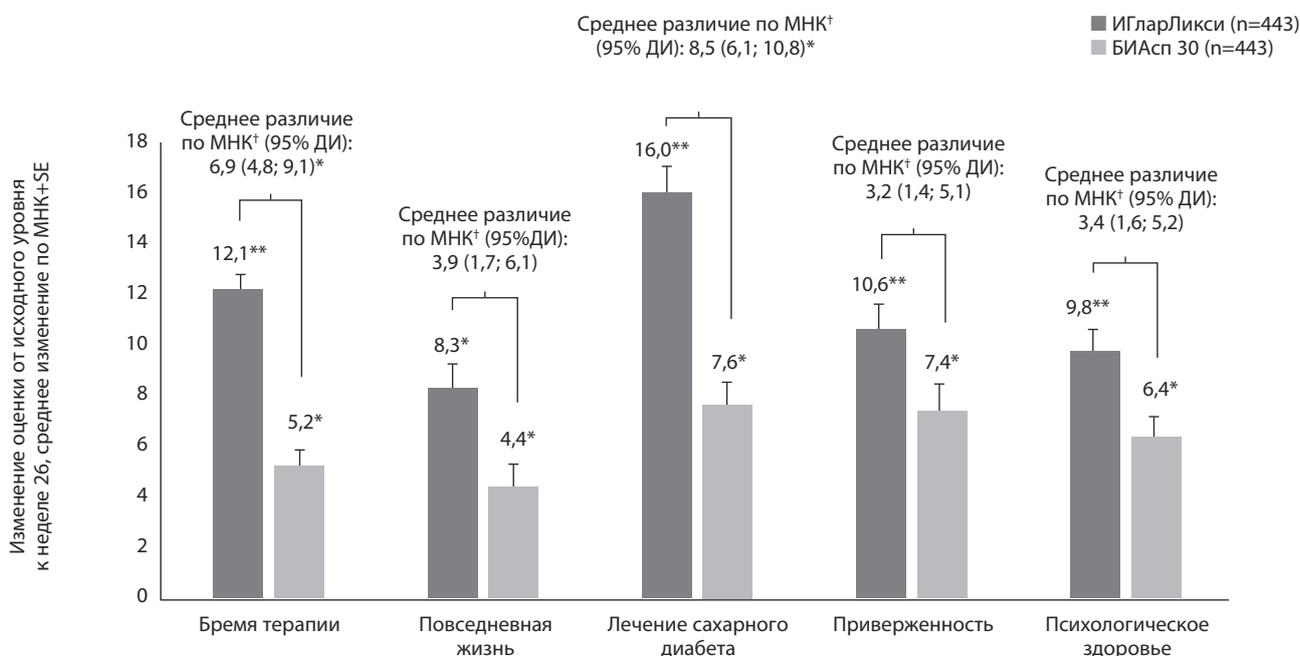
Оценка течения СД пациентами по опроснику GTEE на неделе 26 представлена на рис. 3. В группе иГларЛикси о полном контроле СД или о заметном улучшении контроля сообщили большее число пациентов, чем в группе Диасп 30.

Оценка течения СД врачами по опроснику GTEE на неделе 26 представлена на рис. 4. В группе иГларЛикси о полном контроле СД или о заметном улучшении контроля сообщили большее число лечащих врачей, чем в группе Диасп 30.

## Ключевые выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лучший гликемический контроль при применении препарата иГларЛикси 1 раз в сутки по сравнению с двукратным применением Диасп 30, наблюдаемый в иссле-

Рис. 1. Динамика оценки восприятия по модулям TRIM-D. Популяция ИТТ. <sup>†</sup>Подход смешанной модели для повторных измерений.  
Fig. 1. Dynamic changes in treatment adherence by TRIM-D modules. ITT population. <sup>†</sup>Mixed model for repeated measures.



При применении препарата ИГларЛикси по всем доменам TRIM-D наблюдалось более выраженное улучшение, чем при применении препарата БИАсп 30 ИГларЛикси (n=443) по сравнению с БИАсп 30 (n=443).

\*Небольшой эффект; \*\*средний эффект.

Рис. 2. Сумма баллов по опроснику TRIM-D в зависимости от клинических исходов.  
Fig. 2. Total TRIM-D score in accordance with clinical outcome.

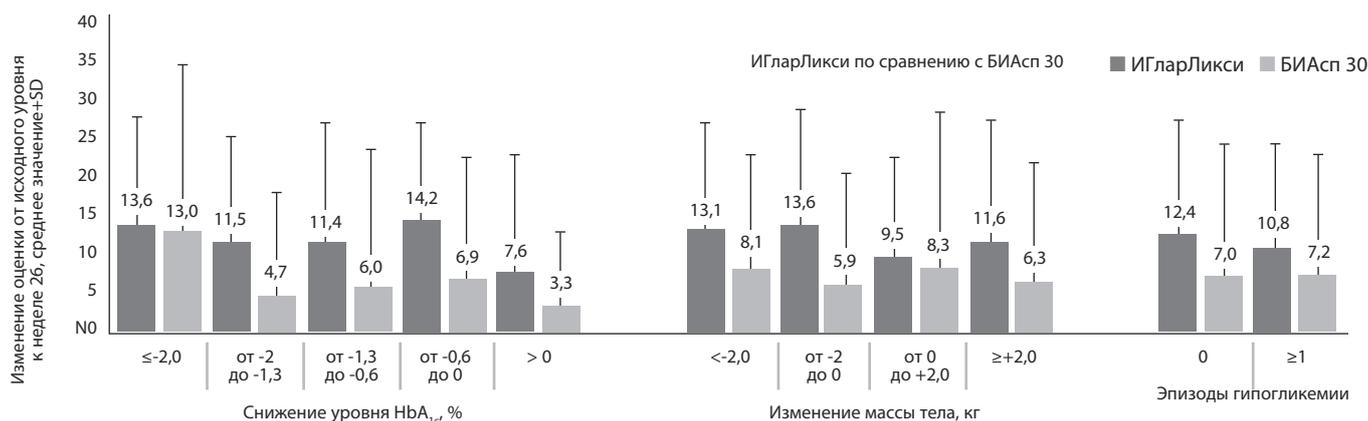


Рис. 3. Оценка сахарного диабета по опроснику GTEE на неделе 26 – пациенты.

Fig. 3. Patient-rated diabetes GTEE score, week 26.

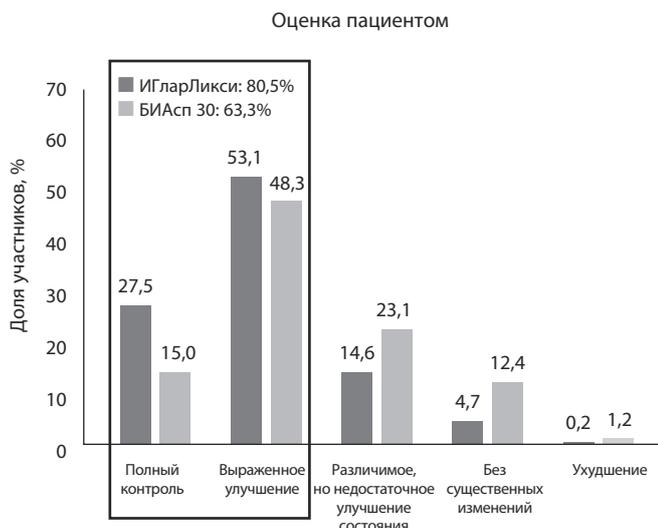
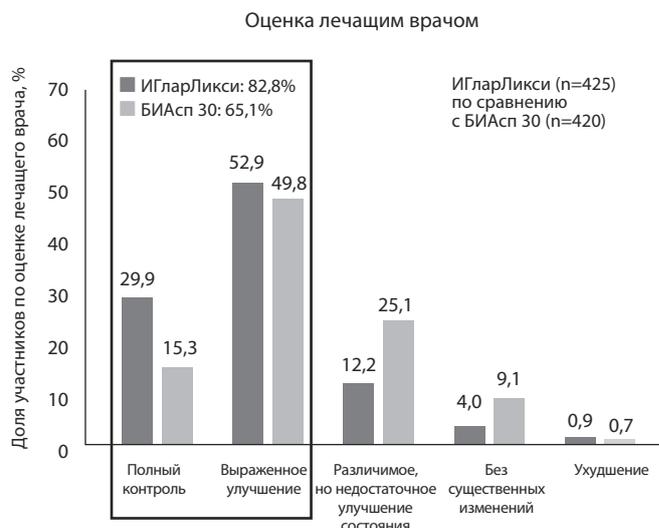


Рис. 4. Оценка сахарного диабета по опроснику GTEE на неделе 26 – врачи.

Fig. 4. Physician-rated diabetes GTEE score, week 26.



довании SoliMix, сопровождается улучшением восприятия лечения и контроля СД.

Результаты поисковых анализов исходов, сообщаемых пациентами (ИСП), в подгруппах, выделенных в зависимости от динамики HbA<sub>1c</sub>, массы тела и частоты эпизодов гипогликемии, свидетельствуют о том, что ИСП не связаны напрямую с клиническими исходами и их улучшение на фоне терапии иГларЛикси может быть обусловлено меньшим количеством инъекций или меньшим бременем терапии.

### Заключение

Опасения и убеждения пациентов относительно назначения ИТ не всегда беспочвенны, поскольку в данном случае, помимо достижения целей терапии, происходит вмешательство в качество жизни. Таким образом, важно иметь в своем арсенале препарат, который, помимо силь-

ных позиций со стороны доказательной медицины, будет удобен в применении, улучшая приверженность терапии. Оказание квалифицированной помощи, ориентированной на пациента, и хорошие взаимоотношения «врач–пациент» будут способствовать достижению долгосрочных целей лечения.

В заключение следует отметить, что фиксированная комбинация для назначения 1 раз в день, иГларЛикси (Соликва СолоСтар®), не только обеспечивает лучший гликемический контроль с отсутствием негативного влияния на массу тела и меньшей частотой развития гипогликемии по сравнению с Диасп 30 в качестве альтернативы для интенсификации терапии у пациентов с субоптимальным течением СД 2 на фоне базального инсулина и ПССП, но и приводит к лучшему восприятию терапии по шкалам TRIM-D и GTEE.

### Литература / References

1. Демидова Т.Ю., Титова В.В. Инсулиноterapia – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 201–6. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200449 [Demidova TY, Titova VV. Insulin therapy is a personalized approach to glycemic management in diabetes. *Ter Arkh* 2020; 92 (12): 201–6. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200449 (in Russian)].
2. Abu Hassan H, Tohid H, Mohd Amin R et al. Factors influencing insulin acceptance among type 2 diabetes mellitus patients in a primary care clinic: a qualitative exploration. *BMC Fam Pract* 2013; 14: 164. DOI: 10.1186/1471-2296-14-164
3. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L et al. SoliMix Trial Investigators. *Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With iGlarLixi Versus Premix BIAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial*. *Diabetes Care* 2021; 44 (10): 2361–70. DOI: 10.2337/dc21-0393
4. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1299–307.
5. Polonsky W et al. Improved Treatment Perceptions with iGlarLixi vs Premix Insulin in Type 2 Diabetes (T2D) Uncontrolled on Basal Insulin (BI) + Oral Antihyperglycemic Drugs (OADs): Patient-reported Outcomes (PROs) of the SoliMix Trial. Presentation 747-P, American Diabetes Association (ADA). 81st Scientific Sessions (virtual event), June 28, 2021.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623  
**Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Яновская Елена Александровна** – врач-эндокринолог ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая больница»  
**Elena A. Yanovskaya** – endocrinologist, Yaroslavl Region "Regional Clinical Hospital"

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2022  
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.03.2022

# Влияние COVID-19 на менструальный цикл

Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, И.Д. Гурова<sup>1</sup>, К.Г. Лобанова<sup>1</sup>, Т.Н. Короткова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологий», Москва, Россия

## Аннотация

Пандемия COVID-19 по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем для мирового сообщества. Известно, что у пациентов, перенесших COVID-19, помимо поражения органов дыхательной системы имеют место осложнения и со стороны других систем органов. За последние 2 года многие женщины отметили впервые возникшие нарушения менструального цикла, что вызывает настороженность в отношении влияния SARS-CoV-2 на женскую репродуктивную функцию, однако на сегодняшний день накоплено недостаточно клинических и статистических данных, позволяющих установить этиологию этих нарушений. Данный обзор посвящен потенциальным причинам расстройств менструального цикла у женщин репродуктивного возраста во время коронавирусной пандемии: возможному прямому влиянию SARS-CoV-2 на органы женской репродуктивной системы, роли цитокинового шторма в нарушении менструального цикла, влиянию длительной терапии глюкокортикостероидами и антикоагулянтными препаратами на расстройство менструальной функции, ассоциации повышенного уровня стресса и тревоги с нарушениями менструального цикла, а также влиянию вакцинации от COVID-19 на женскую репродуктивную функцию. Имеющиеся данные указывают на то, что нарушения менструального цикла с большой вероятностью не являются специфичным проявлением новой коронавирусной инфекции, а скорее, связаны с испытываемым женщинами стрессом, иммунной системой воспалительной реакцией или проводимой терапией.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, нарушения менструального цикла.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Гурова И.Д., Лобанова К.Г., Короткова Т.Н. Влияние COVID-19 на менструальный цикл. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 67–73. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0060

## An impact of COVID-19 on menstrual cycle

Tatiana Yu. Demidova<sup>1</sup>, Irina D. Gurova<sup>1</sup>, Kristina G. Lobanova<sup>1</sup>, Tatiana N. Korotkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

## Abstract

The COVID-19 pandemic still continues to be one of the most relevant problems for the global community. It is well known that some patients who have undergone COVID-19 had not only a risk of respiratory system damage but also other complications. For the past two years many women have noticed menstrual cycle's disorders, although an impact of SARS-CoV-2 on women's reproductive health remains unclear. This review focuses on the potential causes of menstrual disorders in women of reproductive age during the coronavirus pandemic. Available data show that menstrual disorders are not likely to be a specific manifestation of COVID-19, but rather are associated with stress, systemic inflammatory response, or prolonged therapy.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, menstrual cycle disorder.

**For citation:** Demidova T.Yu., Gurova I.D., Lobanova K.G., Korotkova T.N. An impact of COVID-19 on menstrual cycle. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 67–73. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0060

## Введение

В 2019 г. в Ухани был выявлен первый случай COVID-19. После этого коронавирусная инфекция распространилась по всему миру и привлекла внимание специалистов всех медицинских областей. Известно, что у пациентов, перенесших COVID-19, помимо поражения органов дыхательной системы имеют место осложнения и со стороны других систем органов [1–4].

Одна из возможных причин заключается в том, что SARS-CoV-2 способен проникать в клетку с помощью рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [5]. Поэтому органы, имеющие высокую экспрессию АПФ2-рецептора, могут быть поражены данным вирусом [6, 7]. Известно, что АПФ2 высоко экспрессирован в клетках Лейдига и Сертоли яичек, что дает основания предполагать возможность нарушения синтеза тестостерона и сперматогенеза клетками Лейдига и Сертоли соответственно [8–14]. Действительно, по данным A. Salonia и соавт., у мужчин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19, был выявлен более низкий уровень по-

ловых гормонов по сравнению со здоровыми мужчинами [15]. Таким образом, данное исследование подтверждает роль SARS-CoV-2 в подавлении мужской репродуктивной функции, а также дает основание предполагать, что клетки стромы и теки яичников также могут являться мишенями для SARS-CoV-2.

Важно отметить, что помимо предполагаемого цитотоксического действия SARS-CoV-2 на яичники существует и ряд других причин, ассоциированных с COVID-19, которые могут приводить к развитию репродуктивных расстройств, в том числе у женщин. К этим причинам можно отнести активацию системного воспаления и терапию глюкокортикостероидами (ГКС) [16]. Еще одной причиной репродуктивных расстройств у женщин является психологический стресс, триггером развития которого выступают мировой характер распространения коронавирусной инфекции и период самоизоляции. Известно, что стресс может угнетать выработку гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и вызывать функциональную гипоталамическую аменорею [17–20].

## Органы женской репродуктивной системы как мишень для SARS-CoV-2

По данным К. Honorato-Sampaio и соавт., а также по данным других авторов, рецептор АПФ2 экспрессирован на стромальных и гранулезных клетках яичников экспериментальных животных [21, 22]. Помимо этого, рецептор АПФ2 также экспрессирован на клетках эндометрия [23]. АПФ2 принимает участие в регуляции фолликулогенеза и овуляции, а также влияет на функциональные изменения эндометрия [24]. В связи с тем, что АПФ2 является рецептором для SARS-CoV-2, вероятно, вирус способен проникать в стромальные и гранулематозные клетки яичников и эндометриальные клетки посредством эндоцитоза, что может влиять на функциональные возможности данных клеток и приводить к нарушению репродуктивной функции у женщин [25–27].

Помимо рецептора АПФ2, SARS-CoV-2 также может проникать в клетки с помощью рецептора базигина. Данный рецептор, так же как и АПФ2, экспрессирован в стромальных и гранулезных клетках яичников. Вероятно, базигин играет определенную роль в развитии фолликулогенеза, формировании желтого тела и имплантации эмбриона [28–30], следовательно, связывание SARS-CoV-2 с рецептором базигина потенциально может приводить к бесплодию или патологии беременности. Более того, трансмиссия вирусных частиц в клетки органов репродуктивной системы возможна при связывании SARS-CoV-2 с трансмембранной сериновой протеазой 2, которая расщепляет вирусный протеин S и облегчает слияние вирусного агента с клеткой макроорганизма [31].

Таким образом, яичники, наряду с другими органами, также могут являться мишенью для вируса SARS-CoV-2. Однако причинную связь между связыванием данного вируса со своими рецепторами на органах репродуктивной системы и развитием репродуктивных нарушений у женщин еще предстоит доказать.

## Влияние цитокинового шторма на развитие нарушений менструального цикла

После проникновения SARS-CoV-2 в клетки посредством рецепторов АПФ2 и трансмембранной сериновой протеазы 2 вирус вызывает высвобождение патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (РНК вируса) и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (АТФ, нуклеиновые кислоты и др.) [32, 33].

Распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов осуществляется через паттерн-распознающие рецепторы, экспрессируемые моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками. Это приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB, индуцирующего синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов [33–36].

Распознавание молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, осуществляется семейством цитозольных белков NLR. Активация этих белков приводит к образованию инфламмосомы, что, в свою очередь, ведет к образованию активных провоспалительных цитокинов (ПВЦ) – интерлейкина (ИЛ)-1β и ИЛ-18 [33, 36, 37].

Распознавание молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, эпителиальными, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами сопровождается продукцией и других ПВЦ и хемокинов: ИЛ-6, ИФН-γ-индуцируемого протеина-10, макрофагальных воспалительных белков-1α и -1β, моноцитарного хемотаксического протеина-1, которые привлекают моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты в очаг инфекционного поражения [33]. Инфильтрация легочной ткани клетками врожденной и адаптивной иммунных систем сопровождается усилением воспаления и значительным увеличением продукции ИФН-γ Т-лимфоцитами [33].

При нормальном иммунном ответе Т-лимфоциты поступают в очаг воспаления в начале воспалительного процесса и элиминируют пораженные клетки до распространения вируса. Нейтрализующие антитела блокируют вирусную инфекцию, альвеолярные макрофаги распознают комплексы «антитело-вирус», а также клетки, подвергшиеся апоптозу, и уничтожают их путем фагоцитоза. Воспалительный процесс разрешается в первой или во второй фазе COVID-19 и завершается выздоровлением [32, 33, 38, 39]. При дефектном иммунном ответе развивается третья фаза COVID-19 – цитокиновый шторм, при котором в легких продолжают аккумулироваться иммунные клетки, что сопровождается гиперпродукцией ПВЦ, повреждением легких и других органов вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. Более того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут усилить инфекцию SARS-CoV-2 через феномен антителозависимого усиления инфекции, что приводит к дальнейшему органному повреждению [32, 33, 38, 39].

Ухудшение состояния пациентов с COVID-19 проявляется лихорадкой и одышкой, повышением уровня острофазовых маркеров воспаления (скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, ферритина), коагулопатией и цитолизом [40]. У большинства пациентов с критической формой COVID-19 клинические и лабораторные параметры болезни коррелируют с высокой концентрацией ПВЦ (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18, фактор некроза опухоли и др.) в сыворотке крови [40–42].

В экспериментах на животных были получены данные о том, что воспалительные цитокины способны ингибировать ГнРГ и секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) путем активации эндогенной опиоидной системы в гипоталамусе [43–45]. Эти результаты потенциально могут объяснять развитие репродуктивных нарушений на фоне тяжелого воспалительного процесса, в том числе у пациенток с COVID-19. Важно отметить, что в настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие выраженность воспалительного ответа и характер нарушений менструального цикла (МЦ) у пациенток с новой коронавирусной инфекцией. Тем не менее имеются результаты, подтверждающие роль воспаления, ассоциированного с вирусной инфекцией, в развитии гормональных нарушений у женщин [46, 47]. Так, Л.Г. Зайцева и соавт. сравнили уровень ПВЦ и противовоспалительных цитоки-

нов (АВЦ) в вагинальных смывах 120 здоровых женщин и женщин, инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ). У здоровых женщин было отмечено резкое снижение уровня ПВЦ в овуляторной фазе МЦ, на пике активности гонадотропных гормонов, концентрация АВЦ была наиболее высокой в овуляторной фазе и низкой – в прогестероновой фазе. У ВПГ-инфицированных женщин, напротив, уровень ПВЦ в овуляторной фазе оставался высоким, а в прогестероновой фазе отмечался высокий уровень АВЦ [46]. В исследовании S. Ukibe и соавт. у женщин, больных туберкулезом, отмечалась положительная корреляция между гипогонадизмом и повышенным уровнем ПВЦ [47]. Таким образом, возможно, что дисбаланс ПВЦ и АВЦ может приводить к олиго- или ановуляции, в том числе и в случае цитокинового шторма при коронавирусной инфекции.

### **Влияние лекарственных средств, применяемых в лечении COVID-19, на менструальный цикл**

Для лечения коронавирусной инфекции активно применяют ГКС и антитромботические препараты. Согласно клиническому протоколу лечения пациентов с COVID-19, показаниями для использования ГКС являются: цитокиновый шторм, прогрессирование синдрома активации макрофагов, фаза консолидации с сохраняющейся гипоксемией и рефрактерный септический шок. Для профилактики тромбозов и тромбоэмболий всем пациентам со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции, имеющим высокий риск тромбоэмболических осложнений, а также всем госпитализированным пациентам рекомендованы антикоагулянты [48, 49].

Некоторые женщины испытывают нарушения МЦ после длительной терапии ГКС. Точный патогенез не известен, однако были получены клинико-экспериментальные данные, позволяющие предполагать ингибирующее влияние ГКС на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось [50–52]. Проведенные эксперименты на животных также показали, что ГКС могут подавлять ГнРГ и влиять напрямую на яичники через расположенные в них глюкокортикоидные рецепторы [51, 52]. Более того, M. Sakakuga и соавт. выявили, что у женщин, которые получали преднизолон по различным показаниям в течение минимум 1,5 мес, отмечалась аменорея на фоне приема ГКС. Более того, исследователи обнаружили, что преднизолон снижал выброс ЛГ при внутривенном введении ГнРГ [50]. В малых дозах и при непродолжительном приеме ГКС не оказывают значительного влияния на МЦ [53].

Также причиной нарушений МЦ может быть прием антикоагулянтов. В исследовании Я.А. Парфеновой и соавт. было показано, что у пациенток после перенесенной инфекции COVID-19 и приема антикоагулянтной терапии увеличилась частота аномальных маточных кровотечений [54]. Исследование K. Woonyawat и соавт. показало, что из 134 женщин, принимавших 20 мг ривароксабана по поводу венозного тромбоэмболизма, у 12–18% менструации стали более продолжительными, у 19–24% – более обильными, а из 120 женщин, принимавших 10 мг

ривароксабана, у 12–18% – более продолжительными, у 14–21% – более обильными [55]. Наблюдения N. De Crem и соавт. также продемонстрировали увеличение продолжительности менструаций на фоне приема ривароксабана [56]. При сравнении риска развития обильного маточного кровотечения на фоне приема пероральных антикоагулянтов было выявлено, что наибольший риск отмечался на фоне терапии ривароксабаном по сравнению с приемом аписабана или дабигатрана [57].

Вышеприведенные исследования демонстрируют необходимость правильного выбора антикоагулянтной терапии и ее дальнейшего тщательного контроля для предотвращения аномальных маточных кровотечений, а также важность ограничения длительности приема ГКС.

### **Влияние стресса на менструальный цикл**

Известно, что психологический стресс влияет на регулярность МЦ, объем, длительность и болезненность менструаций, а также ассоциирован с предменструальным синдромом [58–62]. По данным L. Fenster и соавт., для женщин, имеющих стрессовую работу, характерен удвоенный риск укорочения МЦ (24 дня и меньше) [63]. Исследование L. Ossewaarde и соавт. показало, что симпатическая активность во время острого стресса вызывает усиление нейронной активности в областях мозга (особенно в миндалевидном теле), являющихся первым уровнем регуляции МЦ [64]. Более того, согласно концепции H. Selye и соавт., стрессовая реакция организма реализуется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось путем высвобождения кортикотропин-релизинг-, эндогенных опиоидов и ГКС. Эти нейропептиды и гормоны ингибируют секрецию ГнРГ, что приводит к снижению уровней ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Кроме того, ГКС могут напрямую угнетать секрецию половых гормонов и индуцировать развитие резистентности к половым стероидам в яичниках. Также возможно прямое катехоламинергическое ингибирование ФСГ и ЛГ [17–20, 65, 66]. В результате снижения стимуляции яичников ЛГ и ФСГ возможно развитие функциональной аменореи. Недостаток ФСГ приводит к нарушению нормального роста, созревания, селекции фолликулов, снижению выработки эстрогенов, нарушению роста эндометрия, что клинически может проявляться скудными менструациями, аменореей, ановуляторными циклами. При недостатке ЛГ не происходит овуляции и синтеза прогестерона, вследствие чего не возникает менструации. Таким образом, недостаточность гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) приводит к ановуляции и аменорее [67].

Ранее уже сообщалось о существовании связи между нарушениями МЦ и мировыми кризисами (военные конфликты, природные катастрофы), являющимися мощными стрессовыми факторами [68–70]. Так, A. Hannoun и соавт. проанализировали 3 группы женщин: находившихся в зоне военных действий от 3 до 16 дней, 2 дня и тех, кто не был в зоне военных действий. Более 35% женщин 1-й группы и 10,5% женщин 2-й группы отмечали нарушения МЦ в течение 3 мес после перенесенного стресса

на войне, что превышало число женщин с нарушением МЦ из 3-й группы (2,6%). В течение 6 мес после военных событий МЦ нормализовался практически у всех женщин, за исключением 18,6% из 1-й группы [69]. По данным Х. Liu и соавт., среди опрошенных молодых девушек, переживших крупное землетрясение и имевших нарушения МЦ, преобладали те, у кого было диагностировано посттравматическое стрессовое расстройство [70].

Мировая пандемия коронавирусной инфекции и длительный период самоизоляции также послужили триггерами увеличения уровня стресса и тревоги у многих женщин [71]. Вышесказанное дает основания полагать, что стресс, ассоциированный с пандемией COVID-19, может являться причиной нарушения МЦ.

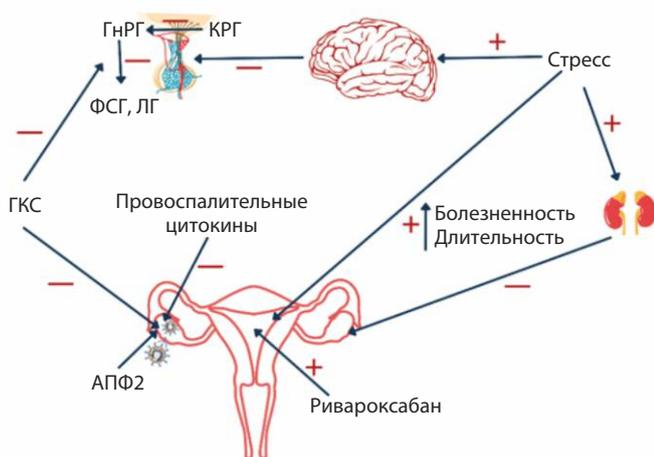
### Вакцинация от COVID-19 и менструальный цикл

Для предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции в разных странах мира уже более года проводится массовая вакцинация [72].

Специалисты здравоохранения столкнулись с массовыми обращениями женщин по поводу нарушения МЦ после вакцинации от COVID-19 [73]. Большинство женщин отмечали восстановление МЦ через 1 мес после вакцинации. На данный момент нет данных, свидетельствующих о негативном влиянии вакцинации от COVID-19 на репродуктивную функцию. Результаты клинических испытаний показали, что незапланированная беременность наступала с одинаковой частотой у привитых и не привитых от COVID-19 женщин [74–78]. Статистические данные Великобритании опровергают взаимосвязь вакцинации и нарушения МЦ, так как число жалоб на нарушение МЦ после вакцинации значительно ниже, как общего числа вакцинированных женщин, так и общей распространенности нарушений МЦ в популяции [79]. Интересно, что отмечавшие нарушения МЦ женщины были вакцинированы разными вакцинами, поэтому если и существует взаимосвязь между вакцинацией от COVID-19 и нарушением МЦ, то более вероятно, что причина лежит в иммунном ответе, нежели в определенном компоненте вакцины [80, 81]. На данный момент планируется крупное исследование в Университете Джонса Хопкинса,

Рис. 1. Возможные факторы, влияющие на МЦ при COVID-19.

Fig. 1. Possible factors affecting MC in COVID-19.



которое, вероятно, позволит лучше понять взаимосвязь вакцинации от COVID-19 с нарушениями МЦ [81].

Суммируя сказанное, вероятными факторами риска нарушения МЦ при COVID-19 являются возможное прямое цитотоксическое действие вируса на органы женской репродуктивной системы, дисбаланс цитокинов при тяжелом течении инфекции, длительная терапия ГКС и антикоагулянтами, а также испытываемый во время пандемии стресс, приводящий к функциональной аменорее. Схема представлена на рис. 1.

### Влияние COVID-19 на менструальный цикл: данные клинических исследований

Наиболее крупным исследованием, в котором оценивались изменения в репродуктивной системе женщин на фоне коронавирусной инфекции, являлось исследование К. Li и соавт., включающее 177 женщин репродуктивного возраста. Важно, что на фоне COVID-19 у большинства пациенток не было клинически значимых изменений объема менструаций, у 20% женщин отмечалось уменьшение объема и только у 5% пациенток объем менструаций увеличился. При этом не было выявлено существенных различий между изменением объема менструаций у пациенток с легким и тяжелым течением коронавирусной инфекции [1]. Также в данном исследовании оценивалась продолжительность МЦ. У 14% наблюдаемых цикл длился менее 28 дней, у 37% – 28–32 дня, у 18% – 33–37 дней, у 24% пациенток цикл длился более 37 дней и у 7% цикл был нерегулярным. Более выраженное увеличение длительности МЦ наблюдалось у пациенток с тяжелой формой коронавирусной инфекции [1]. Таким образом, на фоне COVID-19 у 18% пациенток цикл стал длиннее, у 3% – короче, у 7% – нерегулярный. При этом не было выявлено корреляции между нарушением длительности цикла и тяжестью течения заболевания [1]. Спустя 2 мес после выздоровления у 8 женщин сохранялось уменьшение объема менструаций, у 2 – объем менструаций вернулся к тому, что был до заболевания [1]. Длительность МЦ вернулась к первоначальной у всех женщин, за исключением 1 пациентки [1].

Для того, чтобы проанализировать характер гормональных изменений на фоне COVID-19, К. Li и соавт. оценивали уровни ЛГ, ФСГ, антимюллерова гормона (АМГ) у всех пациенток, включенных в исследование. У некоторых женщин во время болезни было выявлено повышение уровней ЛГ и ФСГ в раннюю фолликулярную фазу, что может свидетельствовать о сниженной овариальной функции [1]. Однако известно, что при многих острых и хронических системных заболеваниях происходят временные нарушения МЦ, и нельзя с высокой достоверностью считать, что данные нарушения являются специфическим проявлением COVID-19 [82]. Тем не менее стоит заметить, что не было проведено анализа уровней ЛГ и ФСГ после выздоровления и нельзя быть уверенными в том, что уровень гипоталамических гормонов у данных пациенток нормализовался.

Другим исследованием, в котором также оценивался характер изменений МЦ на фоне COVID-19, являлось ис-

следование Т. Ding и соавт. [83]. В исследование были включены 78 женщин моложе 50 лет с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции. За время наблюдения только у 15% женщин отмечались нарушения МЦ или аменорея. Не было выявлено значимых отличий нарушений МЦ между пациентками с тяжелой и легкой формой коронавирусной инфекции [83]. Авторы также отметили, что у женщин с COVID-19 имелось повышение уровней ЛГ и ФСГ. Существенных отличий уровня АМГ, по которым можно было бы судить о снижении овариального запаса у женщин с коронавирусной инфекцией, между пациентками и контрольной группой выявлено не было [83]. Таким образом, полученные данные согласуются с ранее опубликованным исследованием К. Li и соавт. [1].

Как уже отмечено ранее, пандемия коронавирусной инфекции послужила источником психологического стресса для многих женщин. Были проведены исследования, подтверждающие наличие взаимосвязи между нарушением МЦ и повышенным уровнем стресса во время пандемии COVID-19. Так, N. Phelan и соавт. опросили 1031 женщину, 46% которых отметили нарушения МЦ с начала пандемии. Стрессовыми факторами в условиях пандемии являлись работа (48%), сложности получения помощи в медицинских организациях (25%), финансовые трудности, дистанционное обучение детей (19%), уход за детьми (10%), конфликты в семье (16%), болезни и смерть родственников (15%). Женщины отмечали такие невротоподобные состояния, как плохое настроение (50%), тревога (50%), нарушения сна (49%), снижение концентрации внимания (36%), чувство одиночества (36%), снижение аппетита (36%); 29% опрошенных женщин отмечали укорочение МЦ (на 2–6 дней), 28% сообщили об увеличении длительности цикла (на 2–6 дней); 9% опрошенных женщин впервые отметили отсутствие менструаций во время пандемии, хотя до этого времени МЦ были регулярными; 7% этих женщин сообщали, что нарушение менструаций было редким и «случайным», а 2% говорили о стабильно нерегулярном МЦ; 5% женщин отметили появление обильных менструаций в сравнении с периодом до начала пандемии и 30% женщин отметили появление болезненных менструаций. Было показано, что женщины, испытывавшие невротические расстройства во время пандемии, были больше подвержены нарушениям МЦ, болезненным менструациям и предменструальному синдрому [18].

О. Demir и соавт. также изучили влияние повышенного уровня стресса на МЦ и проанализировали данные опроса 263 женщин, отмечавших повышенную тревожность во время пандемии. Регулярность цикла оставалась неизменной в сравнении со временем до пандемии, однако длительность и объем менструаций сократились. Женщины не отмечали усиления болей во время предменструального синдрома или менструаций [84].

Еще одним исследованием, демонстрирующим наличие взаимосвязи между увеличением уровня стресса со времени начала пандемии и нарушением МЦ, является

исследование N. Ozimek и соавт. В ходе данного исследования были опрошены 210 женщин. Из них 54% женщин имели при этом нарушения МЦ, включая изменение длины цикла (50%), продолжительности менструаций (34%), изменения предменструального синдрома (50%). Женщины с большим количеством баллов по шкале воспринимаемого стресса имели более продолжительные и обильные менструации [85].

Как и вышеуказанные авторы, Т. Takmaz и соавт. связывают нарушения МЦ исследованных женщин, работавших во время пандемии в сфере здравоохранения, с испытываемыми ими на работе стрессом, тревогой и депрессией. Из 952 женщин у 679 МЦ оставался регулярным, у 273 – нерегулярным [17].

С другой стороны, исследование В. Nguyen и соавт. показало отсутствие взаимосвязи между началом пандемии и увеличением частоты нарушений МЦ среди 18 076 женщин, использовавших мобильное приложение для отслеживания МЦ и прогнозирования овуляции. Исследователи сравнили данные за март–сентябрь 2019 г. (до пандемии) с данными за март–сентябрь 2020 г. (во время пандемии). Изменения средней продолжительности цикла и менструации не были клинически значимыми (составили 29 и 4 дня соответственно). Во время пандемии 7,7% женщин отметили увеличение числа ановуляторных циклов, 19,5% – увеличение цикла, что составило меньший процент, чем ожидали исследователи [86].

Таким образом, многие клинические исследования свидетельствуют о взаимосвязи повышенного уровня стресса с возникновением нарушений МЦ во время пандемии COVID-19. Тем не менее в настоящее время накоплено недостаточно клинических данных, которые позволили бы достоверно оценить влияние коронавирусной инфекции на особенности гормональных изменений у женщин и изменения МЦ. Однако тот факт, что SARS-CoV-2 тропен к стромальным и гранулематозным клеткам яичников и клеткам эндометрия, обращает на себя внимание и требует дальнейшего проведения исследований [21–30].

## Заключение

У женщин в период пандемии новой коронавирусной инфекции имеется ряд факторов, которые влияют на развитие гормонального дисбаланса и менструальных нарушений. К этим факторам относят возможное прямое поражение яичников вирусом SARS-CoV-2, испытываемый женщинами в связи с пандемией или болезнью стресс, системную воспалительную реакцию, терапию ГКС и антикоагулянтами. Имеющиеся немногочисленные данные указывают на то, что нарушения МЦ не являются специфичным проявлением COVID-19. Однако необходимо проведение более крупных исследований для установления причин имеющихся нарушений МЦ у женщин во время пандемии COVID-19.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Conflict of interests.* The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Li K, Chen G, Hou H et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online* 2021; 42 (1): 260–7. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020
- Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens* 2020; 9 (3): 186. DOI: 10.3390/pathogens9030186
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Zhang H, Li H-B, Liu J-R et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis* 2020; 96 (2): 19–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.027
- Zhu H, Rhee J-W, Cheng P et al. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22 (5): 32. DOI: 10.1007/s11886-020-01292-3
- Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP et al. The Novel Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Homolog, ACE2, Is Selectively Expressed by Adult Leydig Cells of the Testis. *Endocrinology* 2004; 145 (10): 4703–11. DOI: 10.1210/en.2004-0443
- Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells* 2020; 9 (4): 920. DOI: 10.3390/cells9040920
- Illiano E, Trama F, Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? *Andrologia* 2020; 52 (6): 920. DOI: 10.1111/and.13654
- Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 1998; 9 (4): 411–6. DOI: 10.1006/scdb.1998.0203
- Zirkin BR, Papadopoulos V, Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biol Reprod* 2018; 99 (1): 101–11. DOI: 10.1093/biolre/iy059
- Ma L, Xie W, Li D et al. M Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *MedRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.21.20037267
- Kadihasanoglu M, Aktas S, Yardimci E et al. SARS-CoV-2 Pneumonia Affects Male Reproductive Hormone Levels: A Prospective, Cohort Study. *J Sex Med* 2021; 18 (2): 256–64. DOI: 10.1016/j.jsexm.2020.11.007
- Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology* 2021; 00: 1–10. DOI: 10.1111/andr.12993
- Kao KT, Denker M, Zacharin M, Wong SC. Pubertal abnormalities in adolescents with chronic disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33 (3): 101275. DOI: 10.1016/j.beem.2019.04.009
- Takmaz T, Gundogmus I, Okten SB, Gunduz A. The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47 (9): 3241–9. DOI: 10.1111/jog.14900
- Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12 (2): 256–64. DOI: 10.3389/fendo.2021.642755
- Toufexis D, Rivarola MA, Lara H, Viau V. Stress and the reproductive axis. *J Neuroendocrinol* 2014; 26 (9): 573–86. DOI: 10.1111/jne.12179
- Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* 1998; 129 (3): 229–40. DOI: 10.7326/0003-4819-129-3-19980810-00012
- Honorato-Sampaio K, Pereira VM, Santos RA, Reis AM. Evidence that angiotensin-(1-7) is an intermediate of gonadotrophin-induced oocyte maturation in the rat pre-ovulatory follicle. *Exp Physiol* 2012; 97 (5): 642–50. DOI: 10.1113/expphysiol.2011.061960
- Barreira MH, Gasperin BG, Ferreira R et al. The components of the angiotensin-(1-7) system are differentially expressed during follicular wave in cattle. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16 (2): 275–83. DOI: 10.1177/1470320313491996
- Vaz-Silva J, Carneiro MM, Ferreira MC et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reprod Sci* 2009; 16 (3): 247–56. DOI: 10.1177/1933719108327593
- Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod* 2020; 26 (6): 367–73. DOI: 10.1093/molehr/gaaa030
- Shang J, Wan Y, Luo C et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 11727–34. DOI: 10.1073/pnas.2003138117
- Yan R, Zhang Y, Li Y et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367 (6485): 1444–8. DOI: 10.1126/science.abb2762
- Ou X, Liu Y, Lei X et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9
- Wang K, Chen W, Zhou Y-S et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. Published online March 14, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345
- Mahdian S, Shahhoseini M, Moini A. COVID-19 Mediated by Basigin Can Affect Male and Female Fertility. *Int J Fertil Steril* 2020; 14 (3): 262–3. DOI: 10.22074/ijfs.2020.134702
- Chen L, Bi J, Nakai M et al. Expression of basigin in reproductive tissues of estrogen receptor- $\alpha$  or - $\beta$  null mice. *Reproduction* 2010; 139 (6): 1057–66. DOI: 10.1530/REP-10-0069
- Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril* 2020; 114 (1): 33–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю. и др. COVID-19-ассоциированный вторичный гемфагоцитарный лимфоцитоз (синдром «цитокинового шторма»). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; 76 (1): 51–66. DOI: 10.15690/vramn1410
- [Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю. et al. COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome). *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021; 76 (1): 51–66. DOI: 10.15690/vramn1410 (in Russian)].
- Netea MG, Balkwill F, Chonchol M et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol* 2017; 18: 826–31. DOI: https://doi.org/10.1038/ni.3790
- Mogensen TH. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 240–73. DOI: https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08
- Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL et al. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol* 2019; 10: 1745. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01745
- Lucherini OM, Rigante D, Sota J et al. Updated overview of molecular pathways involved in the most common monogenic autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 110 (1): 3–9. PMID: 29742053.
- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (2): 337–42. PMID: 32202240.
- Li X, Geng M, Peng Y et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020; 10: 102–8. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl* 2020; 395: 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537
- Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130: 2620–9. DOI: 10.1172/JCI137244
- Kalra PS, Sahu A, Kalra SP. Interleukin-1 inhibits the ovarian steroid-induced luteinizing hormone surge and release of hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone in rats. *Endocrinology* 1990; 126 (4): 2145e52. DOI: 10.1210/endo-126-4-2145
- Nappi RE, Rivest S. Effect of immune and metabolic challenges on the luteinizing hormone-releasing hormone neuronal system in cycling female rats: an evaluation at the transcriptional level. *Endocrinology* 1997; 138 (4): 1374e84. DOI: 10.1210/endo.138.4.5044
- Rivier C, Vale W. Cytokines act within the brain to inhibit luteinizing hormone secretion and ovulation in the rat. *Endocrinology* 1990; 127 (2): 849e56. DOI: 10.1210/endo-127-2-849
- Зайцева Л.Г., Сергеева Н.С., Тищенко А.Л. и др. Уровень цитокинов в разные фазы менструального цикла в вагинальных секретах здоровых и ВИП-инфицированных женщин. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 10 (5): 26–30 [Zaitseva L.G., Sergeeva N.S., Tishchenko A.L. et al. Cytokine levels in vaginal secretions of healthy and herpes simplex virus-infected women in different phases of menstrual cycle. *Clinical dermatology and venereology*. 2012; 10 (5): 26–30 (in Russian)].
- Ukibe NR, Ukibe SN, Onwubuya EI et al. Possible impact of variations in some Cytokine levels during menstrual cycle in women of reproductive age infected with Pulmonary Tuberculosis at Newwi, Nigeria. *Clin Investig (Lond)* 2018; 8 (2). DOI: 10.4172/Clinical-Investigation.1000130
- Анциферов М.Б., Аронов Л.С., Белевский А.С. и др. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.: ГБУ «НИИОЗМ ДЗМ», 2020 [Antsiferov M.B., Aronov L.S., Belevsky A.S. et al. Clinical Protocol of Treatment of Patients with a New Coronavirus Infection (COVID-19), which are hospitalized and are treated in medical organizations of the state health system of Moscow. Ed. by A.I. Khripun. Moscow: GBU "NIIOZMM DZM", 2020 (in Russian)].
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021) [Temporary clinical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 12 (21.09.2021) (in Russian)].
- Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of Luteinizing Hormone Secretion Induced by Synthetic LHRH by Long-term Treatment with Glucocorticoids in Human Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40 (5): 774–9. DOI: 10.1210/jcem-40-5-774
- Gore AC, Attardi B, DeFranco DB. Glucocorticoid repression of the reproductive axis: effects on GnRH and gonadotropin subunit mRNA levels. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 256 (1e2): 40e8. DOI: 10.1016/j.mce.2006.06.002
- Tetsuka M, Milne M, Simpson GE et al. Expression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, glucocorticoid receptor, and mineralocorticoid receptor genes in rat ovary. *Biol Reprod* 1999; 60 (2): 330e5. PubMed PMID: 9915998.
- Li R, Yin T, Fang F et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online*. 2020; 41(1): 89–95. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018

54. Парфёнова Я.А., Шибельгут Н.М., Артымук Н.В. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021; 3 (86): 36–40. DOI: 10.24412/2686-7338-2021-3-36-40 [Parfyonova Y.A., Shibeltgut N.M., Artyuk N.V. The impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the reproductive health of women. *Mother and Child in Kuzbass* 2021; 3 (86): 36–40. DOI: 10.24412/26867338202133640 (in Russian)].
55. Boonyawat K, Lensing AWA, Prins MH et al. Heavy menstrual bleeding in women on anticoagulant treatment for venous thromboembolism: Comparison of high- and low-dose rivaroxaban with aspirin. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5 (2): 308–13. DOI: 10.1002/rth2.12474
56. De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res* 2015; 136 (4): 749–53. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.07.030
57. Samuelson Bannow B. Management of heavy menstrual bleeding on anticoagulation. *Hematology* 2020; 2020 (1): 533–7. DOI: 10.1182/hematology.202000138
58. Barsom SH, Mansfield PK, Koch PB et al. Association between psychological stress and menstrual cycle characteristics in perimenopausal women. *Womens Health Issues* 2004; 14 (6): 235–41. DOI: 10.1016/j.whi.2004.07.006
59. Abu Helwa HA, Mitaeb AA, Al-Hamshri S, Sweileh WM. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. *BMC Womens Health* 2018; 18 (1): 18. DOI: 10.1186/s12905-018-0516-1
60. Ibrahim NK, AlGhamdi MS, Al-Shaibani AN et al. Dysmenorrhea among female medical students in King Abdulaziz University: Prevalence, Predictors and outcome. *Pak J Med Sci* 2015; 31 (6): 1312–7. DOI: 10.12669/pjms.316.8752
61. Morales-Carmona F, Pimentel-Nieto D, Bustos-López H. Percepción del ciclo menstrual y malestar psicológico en una muestra de mujeres mexicanas [Menstrual cycle perception and psychological distress in a sample of Mexican women]. *Rev Invest Clin* 2008; 60 (6): 478–85. PMID: 19378834
62. Warner P, Bancroft J. Factors related to self-reporting of the pre-menstrual syndrome. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 249–60. DOI: 10.1192/bjp.157.2.249
63. Fenster L, Waller K, Chen J et al. Psychological stress in the workplace and menstrual function. *Am J Epidemiol* 1999; 149 (2): 127–34. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009777. Erratum in: *Am J Epidemiol* 1999; 149 (7): 686. PMID: 9921957
64. Ossewaarde L, Hermans EJ, van Wingen GA et al. Neural mechanisms underlying changes in stress-sensitivity across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35 (1): 47–55. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.08.011
65. Hans Selye *Stress in Health and Disease* 1976 eBook. ISBN: 9781483192215
66. Nicoletti I, Filippini P, Sfrappini M et al. Catecholamines and pituitary function. I. Effects of catecholamine synthesis inhibition and subsequent catecholamine infusion on gonadotropin and prolactin serum levels in normal cycling women and in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Horm Res* 1984; 19 (3): 158–70. DOI: 10.1159/000179883
67. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th edition. 2019.
68. Whitacre FE. War amenorrhea. *J Am Med Assoc* 1944; 124 (7): 399. DOI: 10.1001/jama.1944.02850070001001
69. Hannoun AB, Nassar AH, Usta IM et al. Effect of war on the menstrual cycle. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (4): 929–32. DOI: 10.1097/01.AOG.0000257170.83920.de
70. Liu X, Yang Y, Yuan P et al. A study of the relationship between mental health and menstrual abnormalities in female middle school students from postearthquake Wenchuan. *Biosci Trends* 2010; 4 (1): 4–8. PMID: 20305338
71. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health* 2020; 16 (1): 57. DOI: 10.1186/s12992-020-00589-w
72. Who.int [Internet]. WHO. World-health-organization coronavirus disease (COVID-19) [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
73. Gov.uk [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine – weekly summary of yellow card reporting [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
74. Male V. Are covid-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 200–1. DOI: 10.1038/s41577-021-00525-y
75. Morris RS. SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility. *F&S Reports* 2021; 2 (3): 253–5. DOI: 10.1016/j.xfre.2021.05.010
76. Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A et al. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol* 2021; 19: 69. DOI: 10.1186/s12958-021-00757-6
77. Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-Cov-2 infection or BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination. *medRxiv* 2021: 2021.04.09.21255195. [Preprint.] DOI: 10.1101/2021.04.09.21255195
78. Safrai M, Rottenstreich A, Herzberg S et al. Stopping the misinformation: BNT162b2 COVID-19 vaccine has no negative effect on women's fertility. *medRxiv* 2021: 2021.05.30.21258079 [Preprint]. DOI: 10.1101/2021.05.30.21258079
79. Gov.uk [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. COVID-19 vaccines: updates for August 2021 [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/covid-19-vaccines-updates-for-august-2021>
80. Male V. Menstrual changes after covid-19 vaccination. *BMJ* 2021; 41 (8): n2211. DOI: 10.1136/bmj.n2211
81. Hopkinsmedicine.org [Internet]. COVID-19 NEWS: Study to Investigate Impacts of COVID Vaccines on Menstruation [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/news/newsroom/news-releases/covid-19-news-study-to-investigate-impacts-of-covid-vaccines-on-menstruation>
82. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005; 152 (4): 501–13. DOI: 10.1530/eje.1.01886. PMID: 15817904
83. Ding T, Wang T, Zhang J et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 635255. DOI: 10.3389/fmed.2021.635255
84. Demir O, Sal H, Comba C. Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2021; 41 (8): 1257–61. DOI: 10.1080/01443615.2021.1907562
85. Ozimek N, Velez K, Anvari H, Butler L, Goldman KN, Weitowich NC. Impact of Stress on Menstrual Cyclicity During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Survey Study. *J Women's Heal* 2022; 31 (1): 84–90. DOI: 10.1089/jwh.2021.0158
86. Nguyen BT, Pang RD, Nelson AL et al. Detecting variations in ovulation and menstruation during the COVID-19 pandemic, using real-world mobile app data. *PLoS ONE* 2021; 16 (10): e0258314. DOI: 10.1371/journal.pone.0258314

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com); ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com); ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Лобанова Кристина Геннадьевна** – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

E-mail: [miss.sapog@mail.ru](mailto:miss.sapog@mail.ru); ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLibrary SPIN: 6044-1684

**Kristina G. Lobanova** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: [miss.sapog@mail.ru](mailto:miss.sapog@mail.ru); ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLibrary SPIN: 6044-1684

**Короткова Татьяна Николаевна** – зав. лаб. клинической биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий». ORCID: 0000-0002-3684-9992; eLibrary SPIN: 6502-3727

**Tatiana N. Korotkova** – Head of the Laboratory, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology. ORCID: 0000-0002-3684-9992; eLibrary SPIN: 6502-3727

**Гурова Ирина Дмитриевна** – студентка 4-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

E-mail: [irina.gurova1004@gmail.com](mailto:irina.gurova1004@gmail.com); ORCID: 0000-0003-2040-0899

**Irina D. Gurova** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: [irina.gurova1004@gmail.com](mailto:irina.gurova1004@gmail.com); ORCID: 0000-0003-2040-0899

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.02.2022

# Синдром поликистозных яичников и риски заражения COVID-19 (реферат)

**Оригинальная статья:** de Medeiros S.F, Yamamoto M.M.W., de Medeiros M.A.S., Yamamoto A.K.L.W., Barbosa B.B. Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship. Rev Endocr Metab Disord. 2022; 23 (2): 251–264. DOI: 10.1007/s11154-022-09715-y

## Аннотация

Публикуется реферат по статье «Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship». Этот всесторонний обзор направлен на оценку взаимосвязи между инфекцией SARS-CoV-2 (причиной коронавирусной инфекции, или COVID-19) и метаболическими и эндокринными характеристиками, часто встречающимися у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). В общей популяции COVID-19 протекает тяжелее у лиц с дислипидемией, ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Поскольку эти состояния являются сопутствующими заболеваниями, обычно связанными с СПКЯ. Было высказано предположение, что женщины с СПКЯ будут подвергаться более высокому риску заражения COVID-19 и развитию более тяжелых клинических проявлений. Эта гипотеза была подтверждена в ряде эпидемиологических исследований. Настоящий обзор показывает, что у женщин с СПКЯ риск заражения вирусом SARS-CoV-2 на 28–50% выше в любом возрасте и что у этих женщин COVID-19 связан с повышенным уровнем госпитализации, заболеваемости и смертности. В данном материале авторы суммируют механизмы более высокого риска заражения COVID-19 у женщин с СПКЯ, особенно у женщин с нарушением углеводного и липидного обмена, гиперандрогенией и центральным ожирением.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, COVID-19, ожирение, гиперандрогения, инсулинорезистентность, дислипидемия.

**Для цитирования:** Синдром поликистозных яичников и риски заражения COVID-19 (реферат). FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 74–82. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0061

## Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship (abstract)

### Abstract

The "Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship", paper abstract is published. This comprehensive review aimed to evaluate the relationship between SARS-CoV-2 infection (the cause of coronavirus disease 2019, or COVID-19) and the metabolic and endocrine characteristics frequently found in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). In the general population, COVID-19 is more severe in subjects with dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus, and arterial hypertension. Because these conditions are comorbidities commonly associated with PCOS, it was hypothesized that women with PCOS would be at higher risk for acquiring COVID-19 and developing more severe clinical presentations. This hypothesis was confirmed in several epidemiological studies. The present review shows that women with PCOS are at 28–50% higher risk of being infected with the SARS-CoV-2 virus at all ages and that, in these women, COVID-19 is associated with increased rates of hospitalization, morbidity, and mortality. In this paper, the authors summarize the mechanisms of the higher risk of COVID-19 infection in women with PCOS, particularly in those with carbohydrate and lipid abnormal metabolism, hyperandrogenism, and central obesity.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, COVID-19, obesity, hyperandrogenism, insulin resistance, dyslipidemia.

**For citation:** Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship (abstract). FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 74–82. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0061

## Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) была объявлена пандемией в марте 2020 г. [1]. Известно, что женщины и молодые люди менее подвержены заболеванию [2, 3]. COVID-19 может протекать тяжелее и нести более высокие показатели смертности у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как гормональные нарушения, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия [4–9]. Среди эндокринных заболеваний гиперандрогенизм, надпочечниковая недостаточность и гипертиреоз могут способствовать заражению инфекцией и быть связаны с более тяжелыми клиническими формами заболевания. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), диагностируемый у 5–20% женщин репродуктивного возраста [7, 10], характеризуется гиперандрогенией (70–80%) и часто сопровождается ожирением (29–70%), нарушением толерантности к глюкозе (30–40%), инсулинорезистентностью – ИР (18–48%), сахарным диабетом (4–26%), дислипидемией (70–75%), артериальной гипертензией (5–25%), неалкоголь-

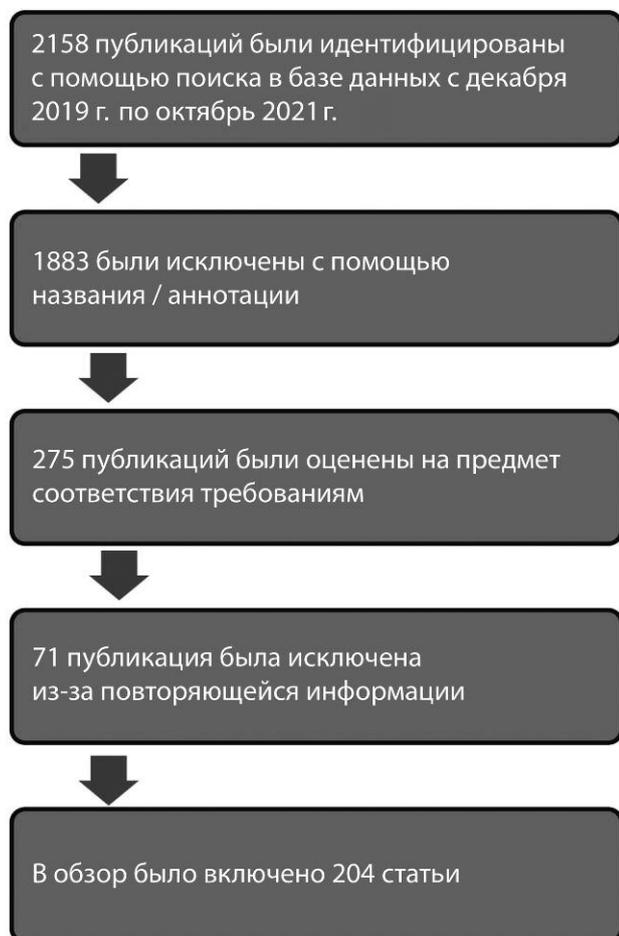
ной жировой болезнью печени – НАЖБП (34–70%) и вялотекущим хроническим воспалением (20–27%) [11–17]. Этот спектр клинических и лабораторных данных при СПКЯ является основным риском тяжелого течения COVID-19 [4, 18–20]. Поскольку СПКЯ является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний у женщин репродуктивного возраста и часто связан с более высоким риском тяжелого течения COVID-19, этот обзор обновляет текущие знания по этому вопросу. Также рассматривается необходимость выяснения механизмов этой связи между различными фенотипами СПКЯ.

## Методы

Этот описательный обзор направлен на выявление возможных связей между тяжестью COVID-19, фенотипами СПКЯ и сопутствующими заболеваниями. Мы изучили самые актуальные публикации на английском языке за последние 2 года, провели поиск в PubMed, Web of Science и Google Scholar, чтобы объединить исследования с декабря 2019 г. по ноябрь 2021 г. Поиск был расши-

Рис. 1. Блок-схема для обзора взаимосвязи между COVID-19 и синдромом поликистозных яичников.

Fig. 1. Flowchart for review of the relationship between COVID-19 and polycystic ovary syndrome.



рен за счет извлечения библиографических ссылок из полученных статей. Были объединены следующие основные предметные рубрики: СПКЯ и SARS-CoV, СПКЯ и COVID-19, ожирение и COVID-19, гиперандрогения и COVID-19, ИР и COVID-19, дислипидемия и COVID-19. Тезисы были проанализированы и использованы наиболее актуальные полные публикации (рис. 1).

## Распространенность COVID-19, патофизиология и факторы риска

### Распространенность и клинические проявления

Пандемия началась в декабре 2019 г. в Ухане, Китай, в результате зоонозной передачи вируса от животных человеку [2]. Был идентифицирован новый коронавирус, имеющий существенную гомологию с SARS-CoV; новый вирус был назван SARS-CoV-2. Эпидемиологические данные показали, что COVID-19 чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и у пожилых людей, чем у детей [21]. Летальность во всем мире колеблется от 2,0 [2] до 7,2% [22–24]. В настоящее время считается, что COVID-19 заразились более 258 млн человек во всем мире, что привело к 5 млн смертей [25]. Дети составляют от 7 до 27% всех

случаев COVID-19, но только от 1,2 до 4,2% госпитализаций [26–29].

Симптомы COVID-19 варьируют от полностью бессимптомных до симптомов обычной простуды, легочной дисфункции и смерти [29]. Бессимптомное носительство привело к плохо определенным показателям распространенности вируса, однако этот показатель оценивается в 35% [30]. Серопозитивность у этих субъектов оценивалась в 4,6% в США (от 1,1 до 14,2%) [31]. В возрасте от 18 до 44 лет на каждый диагностированный случай COVID-19 приходится от 4 до 5 недиагностированных случаев [31, 32]. Общая частота осложнений составляет 0,30–0,43 и 0,52 среди пациентов, нуждающихся в госпитализации [32]. Пожилой возраст связан с умеренно повышенным риском персистирующих симптомов [33], таких как утомляемость, одышка, бессонница, боль в суставах и проблемы с памятью [32].

### Патофизиология

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает острый респираторный синдром, называемый COVID-19 (позже расширенный за счет включения внелегочных проявлений). Для проникновения в клетки S-белку SARS-CoV-2 требуются два рецептора: рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (TMPRSS2) [34–36]. SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательную систему, почки, сердце, печень, центральную нервную систему и систему свертывания крови. Поражение сердечно-сосудистой системы может быть связано с микрососудистыми обструктивными тромбовоспалительными изменениями [37]. В среднем инкубационный период длится 5–6 дней, а начальные симптомы включают лихорадку, сухой кашель, насморк, боль в горле, головную боль, головокружение, слабость, аносмию, агевзию, рвоту и диарею [25].

### Факторы риска

Считается, что многие клинические патологические состояния способствуют заражению SARS-CoV-2. Течение инфекции может быть более тяжелым, с повышенной заболеваемостью и смертностью в зависимости от возраста, пола, метаболических, сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [5]. Несмотря на более низкую заболеваемость среди молодых людей и женщин, некоторые сопутствующие патологии могут увеличить риск COVID-19 в этих группах населения [3, 4]. COVID-19 протекает более тяжело у пациентов с артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких, хроническими заболеваниями почек и печени [38–40]. Центр по контролю и профилактике заболеваний перечисляет около 25 патологических состояний, связанных с повышенной распространенностью COVID-19. К ним относятся рак, сахарный диабет, иммунодефицитное состояние, болезни сердца, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, беременность, курение, заболевания печени и артериальная гипертензия [41]. Кроме того, несколько эндокринных состояний было связано с более частым COVID-19. Гиперандрогения

может способствовать заражению SARS-CoV-2. По этой причине СПКЯ (гиперандрогенное состояние) приводит к увеличению риска COVID-19 почти на 30% по сравнению с контрольной группой, даже после поправки на индекс массы тела (ИМТ), возраст и патологию углеводного обмена [20].

### **Возраст**

Несмотря на то что у младенцев и детей младшего возраста повышен риск инфекции дыхательных путей, SARS-CoV-2 протекает в более легкой форме у них и у молодых людей по сравнению с пожилыми пациентами [42, 43]. Причины такой разницы в восприимчивости не ясны [2]. Дети могут нести меньшую вирусную нагрузку. Также возможно, что экспрессия ACE2 в легких и эпителиальных клетках ниже у молодых людей. У молодых людей также наблюдается качественно иная реакция на вирус SARS-CoV-2, чем у взрослых, с меньшим переходом от наивных Т-клеток к эффекторным клеткам памяти [44]. Также возможно, что одновременное присутствие других вирусов в легких и дыхательных путях у детей раннего возраста может конкурировать с SARS-CoV-2, ограничивая его пролиферацию и клеточную инвазию [2, 45]. Наконец, совокупность этих факторов может объяснить, почему у молодых людей риск заражения COVID-19 ниже, чем у пожилых людей.

### **Пол**

Похоже, что вероятность заражения COVID-19 одинакова для обоих полов или немного выше для мужчин. Тем не менее тяжесть заболевания у женщин менее выражена, чем у мужчин [3, 46–48]. Иммунологические и гормональные различия между мужчинами и женщинами могут объяснить это явление [36, 49–51]. Несмотря на одинаковую восприимчивость, тяжесть и вероятность летального исхода выше у мужчин независимо от возраста [3]. Влияние уровня андрогенов на экспрессию ACE2 и TMPRSS2 может объяснить половые различия в тяжести заболевания [46, 48, 51–58]. Наоборот, эстрадиол (и, возможно, прогестерон) может защитить женщин [53, 59]. Эстрогены способствуют выработке противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10) и увеличивают число Т-хелперов и В-клеток, тем самым увеличивая выработку антител. Эстрогены подавляют выработку провоспалительных цитокинов и миграцию макрофагов и моноцитов в инфицированные ткани [53]. Эстрогены также могут повышать активность витамина D, снижая выработку цитокинов [60, 61]. У женщин вырабатывается более сильный иммунный ответ, чем у мужчин, при борьбе с вирусной инфекцией [62, 63]. После вакцинации у женщин наблюдается гиперреакция, которая может быть в 2 раза сильнее, чем у мужчин [49, 64, 65]. Наконец, наличие двух X-хромосом определяет более сильную иммунную систему, которая более эффективно борется с инфекциями [65, 66].

### **Метаболические нарушения**

Ожирение, дислипидемия, ИР и сахарный диабет также ухудшают течение COVID-19 [67, 68]. Ожирение характе-

ризуется гипоксией жировой ткани, что приводит к хроническому повышению уровня провоспалительных цитокинов. Жировая ткань также является мишенью и резервуаром SARS-CoV-2 [69, 70]. Повышенный риск тяжелого течения COVID-19 при ожирении хорошо известен [71–75] – выше риск госпитализации и смерти [73, 76, 77]. По оценкам, риск в 3 раза выше, чем у людей с нормальной массой тела [78]. Дислипидемия является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний, усугубляющих течение COVID-19. Тем не менее вопрос о том, значительно ли влияет дислипидемия на исход COVID-19, остается предметом дискуссий [79]. Два метаанализа показали, что даже с учетом возраста и пола дислипидемия увеличивает тяжесть течения COVID-19 [40, 79]. Кроме того, лечение статинами может снизить тяжесть заболевания и смертность у пациентов с дислипидемией опосредованно через их иммуномодулирующее действие [80–82]. Пациенты с сахарным диабетом имеют повышенную восприимчивость к инфекциям [83, 84] из-за нарушения иммунной функции [85–87]. Несмотря на то что инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с диабетом связана с неблагоприятными исходами, похоже, что заразность не увеличивается в контексте самого диабета [88]. Гипергликемическое состояние участвует в патогенезе и исходах респираторных инфекций [88–90]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов с диабетом вирусная нагрузка может быть выше при инфицировании респираторными вирусами [87, 88].

### **Эндокринные заболевания**

Эндокринные патологические состояния, такие как дисфункция щитовидной железы, дисфункция надпочечников и гиперандрогения, связаны с повышенной восприимчивостью к заражению COVID-19 и тяжестью течения заболевания [9, 91, 92]. Существует прямое воздействие коронавируса на щитовидную железу [8]. Исследования показали, что при инфекциях SARS были обнаружены более низкие уровни трийодтиронина и тироксина, чем в контрольной группе, что связано с разрушением фолликулярных и парафолликулярных клеток щитовидной железы [91, 92]. Данных о взаимосвязи между инфекцией COVID-19 и дисфункцией щитовидной железы мало [91, 93–95]. О клинической дисфункции щитовидной железы сообщалось у 11% пациентов, госпитализированных с COVID-19: тиреотоксикоз – у 94%, явный гипотиреоз – у 6% и субклиническая дисфункция щитовидной железы – у 14% [91]. Основываясь на уровне тиреотропного гормона, гипертиреоз был выявлен у 20% и гипотиреоз у 5% госпитализированных пациентов [91]. Тиреотоксикоз при COVID-19 был связан с высокими уровнями провоспалительного интерлейкина-6 (IL-6) и высокой распространенностью тромбоэмболических осложнений [91]. Тиреоидит сопровождается гиперактивацией ответа Th1/Th2 с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [23, 92, 96], подобно тому, как возникает в патологических условиях, таких как COVID-19. Патологические уровни тиреотропного гормона были связаны с бо-

лее длительными госпитализациями и более высокой внутрибольничной смертностью, в первую очередь у женщин с тиреотоксикозом [91]. Что касается пациентов с диагнозом гипертиреоза, которые принимали антитиреоидные препараты, риск агранулоцитоза перекрывается COVID-19, и при подозрении на инфекцию рекомендуется общий анализ крови [92].

Надпочечниковая недостаточность может увеличить риск COVID-19 [97] из-за нарушения иммунной функции и дефектной активности нейтрофилов и естественных киллеров (NK) [97]. Вопрос о том, ухудшается ли исход COVID-19 при надпочечниковой недостаточности, остается спорным [98]. Похоже, что COVID-19 способствует дегенерации и некрозу клеток коры надпочечников за счет цитопатического действия вируса [99]. Также установлено, что при инфекции SARS-CoV-2 специфические аминокислотные последовательности имитируют последовательности адренокортикотропного гормона [98]. В случае подозрения на инфекцию SARS-CoV-2 у пациентов с надпочечниковой недостаточностью дозу гидрокортизона необходимо скорректировать [100]. Следует отметить, что достижение физиологических концентраций кортизола у пациентов с надпочечниковой недостаточностью и COVID-19 является сложной задачей. Пациенты с болезнью Кушинга также могут подвергаться более высокому риску COVID-19 и тяжелых проявлений [9, 101].

Как упоминалось ранее, половые различия при COVID-19 предполагают, что мужчины более восприимчивы и имеют более высокую смертность, чем женщины, во всех возрастных группах [22, 50]. Спайковые белки SARS-CoV-2 активируются ферментами ACE2 и TMPRSS2, которые сами по себе регулируются уровнем тестостерона [50]. Андрогены могут увеличить риск и тяжесть течения COVID-19 [102, 103]. Тем не менее похоже, что более высокая восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 не означает более высокий риск смерти [103]. В целом ослабленный противовирусный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у мужчин связывают с уровнем андрогенов [104]. Напротив, у женщин гипоэстрогения вследствие овариэктомии или лечения антиэстрогенами увеличивает заболеваемость и смертность, что свидетельствует о защитном эффекте эстрогена [105]. Таким образом, существуют противоречивые данные о роли тестостерона при COVID-19. Однако тестостерон модулирует транскрипцию гена TMPRSS2, ингибируя экспрессию белка, необходимого для проникновения вируса в клетки [30, 106]. Также есть доказательства того, что низкий уровень тестостерона может ухудшить исходы COVID-19 [107, 108].

## COVID-19 и СПКЯ

У женщин репродуктивного возраста распространенность СПКЯ колеблется от 5 до 20% [7, 10] в зависимости от возраста, этнической принадлежности и критериев, используемых для постановки диагноза [18]. В настоящее время рекомендуются Роттердамские критерии с подклассификацией фенотипов СПКЯ [109]. Женщины с СПКЯ представлены 4 фенотипами в зависимости от наличия или отсутствия гиперандрогении, олиго/ановуля-

**Таблица 1. Сопутствующие заболевания, повышающие риск заболевания COVID-19 у женщин с синдромом поликистозных яичников и без него**  
Table 1. Concomitant diseases that increase the risk of COVID-19 in women with and without polycystic ovary syndrome

Состояние	Сопутствующие заболевания
Без СПКЯ	Гиперандрогения Ожирение Артериальная гипертензия Инсулинорезистентность Гипергликемия Дислипидемия Заболевания печени Заболевания почек Заболевания легких
СПКЯ	Гиперандрогения Ожирение Артериальная гипертензия Резистентность к инсулину Дисгликемия Дислипидемия Неалкогольная жировая болезнь печени Неалкогольный стеатогепатит Вялотекущий хронический воспалительный процесс

ции, аменореи и морфологии поликистозных яичников по данным УЗИ.

Фенотипы могут быть связаны с различной долей сопутствующих заболеваний, таких как ожирение (38–88%), артериальная гипертензия (5–25%), нарушение толерантности к глюкозе (30–40%), ИР (30–70%), дислипидемия (70–75%), НАЖБП (24–55%) и неалкогольный стеатогепатит (44%). Тем не менее наиболее важными клиническими признаками СПКЯ являются гиперандрогения, висцеральное ожирение и ИР [110–112].

Четкое объяснение патофизиологии СПКЯ отсутствует. У большинства пациентов можно обнаружить повышенную частоту и амплитуду импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ). Высокий уровень ЛГ сопровождается повышенной выработкой тестостерона тека-клетками. Возникающая в результате гиперандрогения может быть связана с ИР и гиперинсулинемией. Кроме того, у некоторых женщин с СПКЯ можно обнаружить мультигенный полиморфизм и дефекты стероидогенных ферментов [113, 114].

Эпидемиологические исследования показывают, что женщины с СПКЯ более восприимчивы к инфекциям, чем женщины без СПКЯ. Общая заболеваемость COVID-19 составила 18,1 на 1000 человеко-лет среди женщин с СПКЯ и 11,9 на 1000 человеко-лет среди здоровых женщин [19, 20]. Популяционное исследование в Великобритании (включающее более 21 000 пациентов с СПКЯ со средним возрастом 39 лет) показало, что у пациентов с СПКЯ риск заражения COVID-19 выше на 51%. Этот риск снизился до 28% после поправки на возраст, ИМТ и другие переменные [19]. Несмотря на то, что пациентки с СПКЯ в основном молодые женщины, они часто имеют сопутствующие заболевания, которые могут увеличить риск тяжелого течения COVID-19 (табл. 1) [115].

ИР, связанная с гиперинсулинемией, увеличением массы тела и ожирением, усиливает стероидогенез и гипер-

Рис. 2. У женщин с СПКЯ уровень ренина в плазме крови повышен, а ренин-ангиотензиновая система гиперактивирована, что приводит к высокому количеству ангиотензина II. Избыток ангиотензина II вызывает диссоциацию ACE2 от рецептора ангиотензина 1 (AT1R) и связывается с AT1R. Связывание ангиотензина II с AT1R приводит к вазоконстрикции, повышению проницаемости сосудов, отеку легких и острому респираторному дистресс-синдрому. Когда ACE2 отсоединяется от AT1R (обозначено красной пунктирной стрелкой), он увеличивает проникновение SARS-CoV-2 в пневмоциты. Вирусной инфекции также может способствовать гиперэкспрессия андроген-индуцированной экспрессии TMPRSS2 при СПКЯ, поскольку уровни андрогенов выше. При связывании с ACE2 комплекс SARS-CoV-2-ACE2 становится интернализированным и подвергается протеасомной деградации ACE2 внутри клетки. Это может вызвать снижение уровня ACE2 в клетках легких. Высокие уровни ангиотензина II также стимулируют надпочечники к повышению уровня альдостерона, что, в свою очередь, снижает уровень калия и повышает уровень натрия, что в конечном итоге вызывает повышение артериального давления. В совокупности эти механизмы могут привести к тяжелым последствиям у женщин, инфицированных COVID-19, с СПКЯ [115–116].

Fig. 2. In women with polycystic ovary syndrome (PCOS), plasma renin levels are high, and the renin-angiotensin system (RAS) is overactivated, leading to high amounts of Ang II. Excess Ang II causes ACE2 to dissociate from the angiotensin receptor 1 AT1R (AT1R) and bind to AT1R. The binding of angiotensin II to AT1R results in vasoconstriction, increased vascular permeability, pulmonary edema, and acute respiratory distress syndrome (ARDS). When ACE2 becomes detached from AT1R (indicated by broken red arrow), it increases the entry point for SARS-CoV-2 into pneumocytes. The viral infection might also be facilitated by overexpression of androgen-induced expression of TMPRSS2 in PCOS, as the androgen levels are higher. Upon binding with ACE2, the SARS-CoV-2-ACE2 complex becomes internalized and undergoes proteasomal degradation of ACE2 inside the cell. This may cause the reduction of ACE2 levels in lung cells. High Ang II levels also stimulate the adrenal gland to increase aldosterone level, which, in turn, decreases potassium and increases sodium levels, ultimately causing increased blood pressure. Taken together, these mechanisms could result in severe outcomes in COVID-19-infected women with PCOS [115–116].

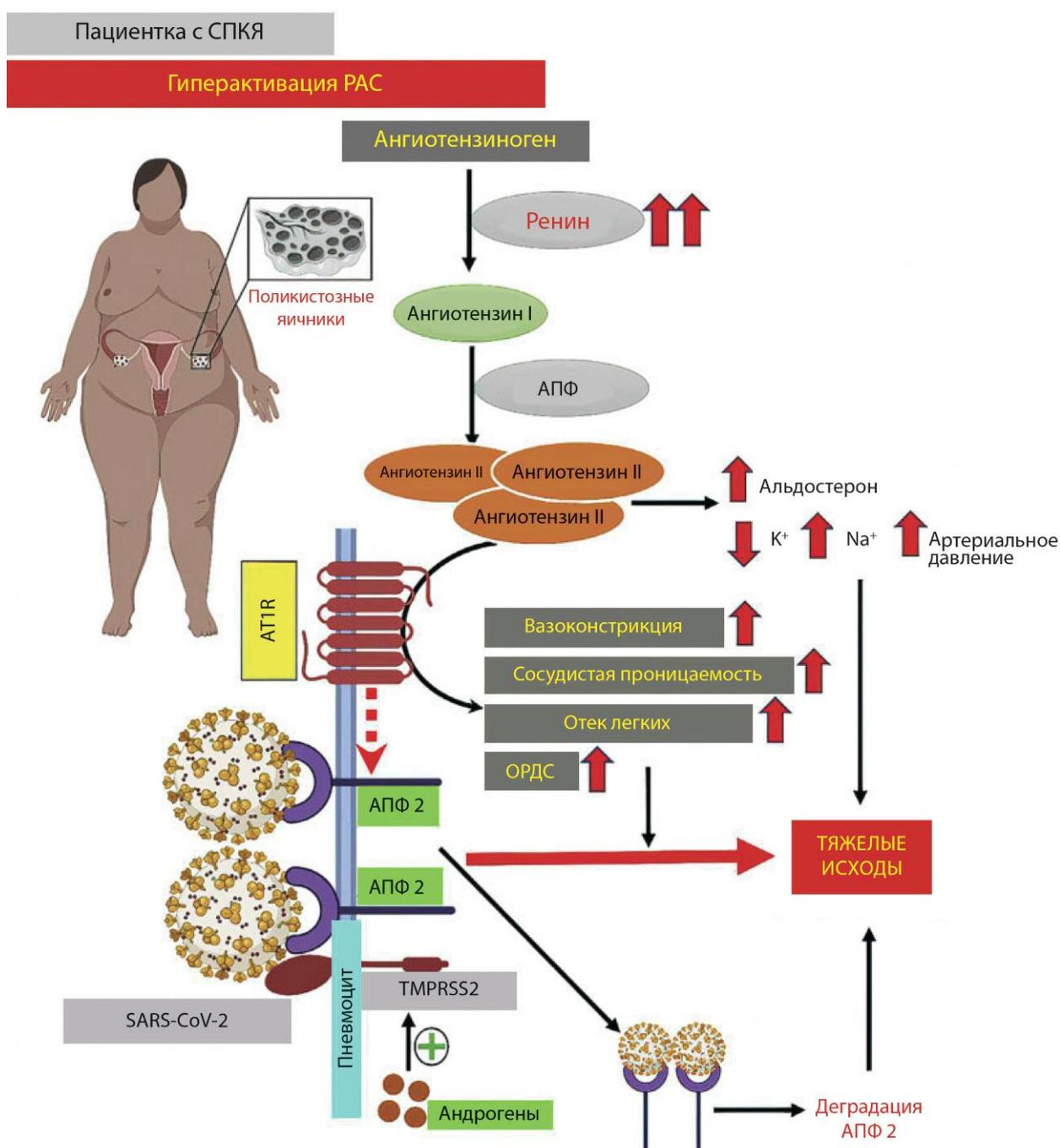
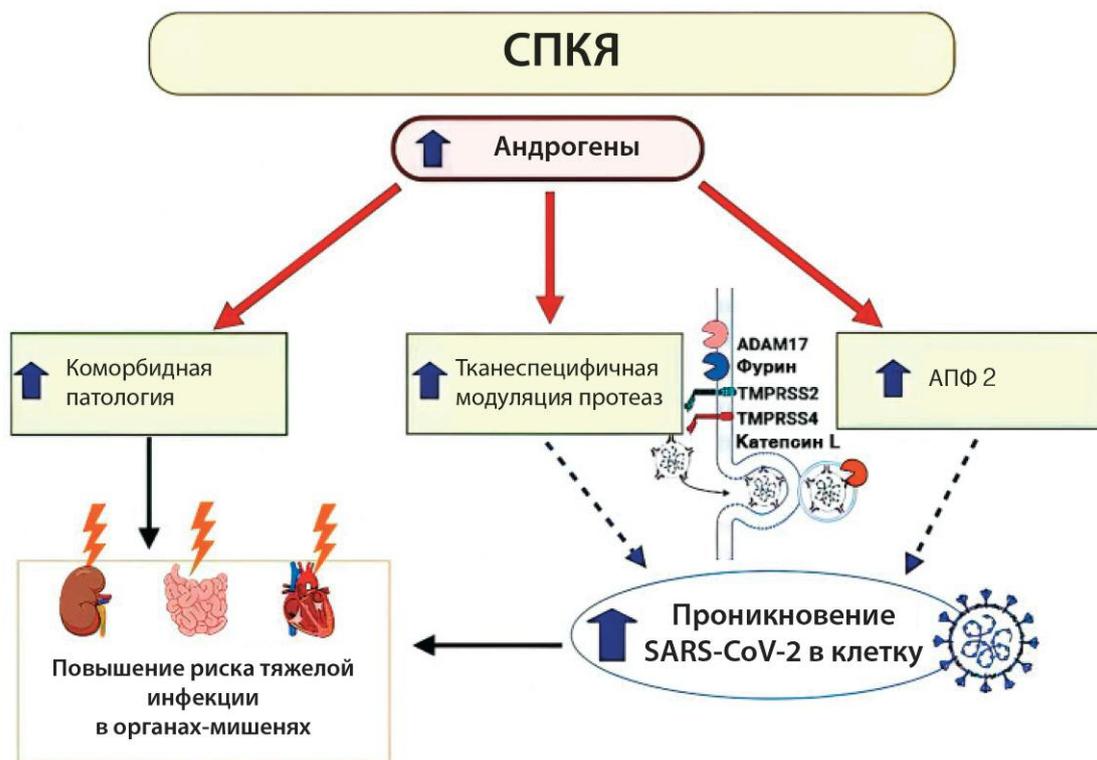


Рис. 3. Предполагаемый механизм усиления инфицирования SARS-CoV-2 и ухудшения клинических исходов при СПКЯ. При СПКЯ повышенный уровень андрогенов активирует рецептор SARS-CoV-2 ACE2 и модифицирует протеазы хозяина, увеличивая проникновение вируса SARS-CoV-2 в ткани [122, 123].

Fig. 3. Postulated mechanism of increased SARS-CoV-2 infection and worsened clinical outcomes in PCOS. In PCOS, elevated androgens upregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 and modify host proteases to increase SARS-CoV-2 viral entry into tissues. The Up arrow signifies increase(s); the lightning bolt represents injury [122, 123].



андрогению. В совокупности эти особенности, часто встречающиеся при СПКЯ, объясняют связь между СПКЯ и большей распространенностью SARS-CoV-2 у этих пациентов (рис. 2) [116]. Кроме того, эндокринные и иммунные особенности СПКЯ приводят к иммунной дисфункции и вялотекущему хроническому воспалению [117]. Уровень витамина D снижается и отрицательно связан с различными сопутствующими заболеваниями при СПКЯ. Низкий уровень также связан с COVID-19 [118–121].

### COVID-19 при различных фенотипах СПКЯ и сопутствующих заболеваниях

Клинические проявления различных фенотипов СПКЯ основаны на ановуляции, гиперандрогении, ожирении, гиперинсулинемии и слабовыраженном хроническом воспалении с различным повышенным риском сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность этих состояний варьирует в разных популяциях [18, 122]. Другими словами, клиническая картина COVID-19 у женщин с СПКЯ может быть связана с фенотипами.

#### Гиперандрогения

Уровень тестостерона, часто повышенный у пациенток с СПКЯ, подавляет иммунитет и контролирует экспрессию TMPRSS2 и ACE2, способствуя проникновению вируса в клетки различных тканей (рис. 3) [50, 56, 58, 104, 108, 123, 124]. У женщин с СПКЯ и гиперандрогенией метабо-

лический профиль хуже, чем у женщин с СПКЯ и нормальным уровнем андрогенов в крови [15, 16, 125]. Как отмечалось ранее, андрогены способствуют заражению SARS-CoV-2 [52, 56–58, 126–130]. Исследования этих явлений у людей подтверждаются моделями животных [123]. Помимо более высокой восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2 женщины с гиперандрогенным фенотипом СПКЯ имеют более выраженные симптомы, чем женщины с СПКЯ и нормальным уровнем андрогенов [131]. Роль гиперандрогении в тяжести течения COVID-19 подтверждается преимуществом антиандрогенов в отношении тяжелых проявлений COVID-19 [4, 50].

#### Ожирение

Основными факторами, способствующими более тяжелому клиническому течению COVID-19 при ожирении, являются сопутствующая респираторная дисфункция [132, 133], гиперэкспрессия ACE2 в адипоцитах, хроническое системное воспаление и гиперактивация иммунной системы [62, 134, 135]. Пациенты с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> имеют больший риск летального исхода от COVID-19 [72, 75, 136], даже с учетом возраста и пола [71, 137]. Кроме того, ожирение связано с ИР, что приводит к иммунной дисрегуляции, характеризующейся усиленными иммунными реакциями [138, 139], что делает иммунную систему более уязвимой к инфекциям [140]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, NK-клеток и инвариантных Т-клеток, ассоциированных со слизистой

оболочкой при ожирении, также вовлечены в патогенез COVID-19 [73, 141, 142]. Кроме того, более высокий уровень провоспалительной дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и последующая гиперинсулинемия независимо друг от друга увеличивают риск развития COVID-19 при ожирении [143]. ДПП-4 может взаимодействовать с доменом S1 вирусного спайкового гликопротеина SARS-CoV-2, позволяя вирусу проникать в клетки [144]. Ожирение также связано с более высоким риском тромбоза при коронавирусной инфекции [145–147].

Одновременная гиповентиляция и обструктивное апноэ сна, связанные с ожирением, могут поставить под угрозу дыхательную функцию [146, 147]. В целом ожирение может увеличить риск сопутствующих заболеваний, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания и риск тромбоза при COVID-19 [148, 149]. Следовательно, ожирение (общая клиническая особенность женщин с СПКЯ) часто связано с большей тяжестью, плохим исходом и повышенными показателями смертности от COVID-19 у этих женщин [22, 146, 150]. Экспрессия ACE2 также выше в подкожной и висцеральной жировой клетчатке при СПКЯ, что способствует клеточному проникновению SARS-CoV-2 [149, 151, 152]. Висцеральная жировая ткань при СПКЯ также усиленно экспрессирует провоспалительные цитокины, ухудшая исход COVID-19 [117, 153, 154].

### ***ИР/сахарный диабет***

Смертность от COVID-19 при сахарном диабете в 7 раз выше, чем у лиц без сахарного диабета [85, 86, 89, 138].

В целом ИР и сахарный диабет 1 и 2-го типа являются факторами риска заражения SARS-CoV-2 [86, 155–157]. Ранее более высокая экспрессия ACE2 в островках поджелудочной железы была связана с сахарным диабетом [158]. Хотя распространенность COVID-19 у женщин с диабетом, по-видимому, не отличается от распространенности среди населения в целом, заболеваемость и смертность у этой группы пациентов имеют большее значение [22, 159–163].

Существует несколько механизмов, с помощью которых дисгликемия повышает восприимчивость к тяжелой форме COVID-19. К ним относятся более высокое сродство или более легкое клеточное связывание SARS-CoV-2 с рецепторами ACE2, облегчающее проникновение SARS-CoV-2 в клетку за счет увеличения экспрессии ACE2, в результате снижения активности ADAMTS17 как следствие гиперинсулинемии [164]. Отмечаются также снижение вирусного клиренса, повышение регуляции ACE2 через блокаду ренин-ангиотензиновой системы и снижение функции Т-клеток через дефектный фагоцитоз нейтрофилами, моноцитами и макрофагами [26, 85, 86, 165–167]. Отмечаются также повышенная восприимчивость к активному воспалительному процессу [138, 168] и повышение уровня ДПП-4, что приводит к снижению уровня глюкагоноподобного пептида 1 [144]. Дисгликемия также активирует плазмин и тромбин, приводя к гиперкоагуляционному состоянию [169, 170]. Наконец, связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 может повредить

β-клетки поджелудочной железы, подавляя защитный эффект ренин-ангиотензиновой системы, вызывая ИР и повышенную интернализацию SARS-CoV-2 [158, 171]. Иммунный ответ изменяется в гипергликемических состояниях, опосредованных ингибированием пролиферации лимфоцитов и нарушением функций макрофагов и нейтрофилов [172, 173].

Поскольку ИР, сахарный диабет встречаются у 30–70% женщин с СПКЯ, они являются клиническими биомаркерами более тяжелого течения COVID-19 у этих женщин [174]. При СПКЯ ИР связана с увеличением провоспалительных цитокинов и более высокими уровнями экспрессии ACE2 [175–177]. По-видимому, метформин, часто используемый у женщин с СПКЯ и с ИР, обладает противовирусными эффектами, опосредованными активацией аденозинмонофосфат-активированного протеинкиназного пути, модифицируя рецептор ACE2 и блокируя проникновение SARS-CoV-2 в клетки [177, 178]. Необходимо отметить, что при наличии выраженного обезвоживания и почечной недостаточности при тяжелом течении COVID-19 прием метформина необходимо прекратить [95, 165]. При сочетании СПКЯ с сахарным диабетом 2-го типа и COVID-19 могут использоваться ингибиторы ДПП-4; однако инсулин является препаратом выбора [163, 179]. Следует отметить, что лечение глюкокортикоидами не рекомендовано, поскольку оно может ухудшить течение сахарного диабета и метаболический гомеостаз [95, 165].

### ***Дислипидемия***

Дислипидемия ухудшает течение и увеличивает смертность от COVID-19 [40, 180]. Низкий уровень липопротеинов высокой плотности препятствует стимуляции обратного транспорта холестерина из периферических отделов в печень, модуляции иммунной системы. Исследования показали, что низкие уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности были связаны с тяжелым течением COVID-19 [181, 182]. Сообщается, что гиперхолестеринемия стимулирует воспалительные реакции и увеличивает смертность от COVID-19 [83, 84]. Необходимы более надежные исследования, несмотря на несколько публикаций, подтверждающих более высокий риск COVID-19 у пациентов с дислипидемией [180].

У женщин с СПКЯ повышен риск развития гиперлипидемии, НАЖБП и центрального ожирения, тесно связанного с гиперандрогенией [18, 40, 153, 181, 182]. Эти состояния связаны с частой госпитализацией по поводу COVID-19 [183]. Примерно у 5% пациентов с COVID-19 имела место гиперлипидемия [184]. Предыдущие отчеты связывали различные инфекции SARS с дислипидемией [12]. Интересно, что статины (используемые для лечения дислипидемии) оказывают плейотропное воздействие на воспаление и модулируют иммунный ответ [183]. Имеются данные об эффективности лечения статинами при некоторых вирусных инфекциях [185–187]. Могут ли статины лечить инфекцию COVID-19 у женщин с дислипидемией и СПКЯ, остается гипотезой, подлежащей проверке.

### Артериальная гипертензия

Несмотря на ограниченные данные, гипертензия считается одним из наиболее критических факторов риска при COVID-19. Потеря ACE2 через связывание SARS-CoV-2 может сместить систему к высокой экспрессии ангиотензина II и низкой экспрессии ангиотензина (1–7), активируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с вазоконстрикцией, задержкой натрия, окислительным стрессом, фиброзом и повышенным исходным уровнем ангиотензина (1–7) [50, 188, 189]. Уровень гипертензии у пациентов с COVID-19 колеблется от 10 до 34% [190]. У женщин с СПКЯ отмечается более высокое артериальное давление, особенно в репродуктивном возрасте, а также у женщин с повышенным уровнем андрогенов в сыворотке крови [18, 191–194] и активацией ренин-ангиотензиновой системы [128, 190, 191].

У пациентов с артериальной гипертензией с/без СПКЯ риск смерти от COVID-19 в 3–4 раза выше [15, 192, 193]. Следует отметить, что препараты из группы ингибиторов АПФ уменьшают риски при COVID-19 у гипертоников [194, 195].

### Хроническое воспаление

Риск COVID-19 очень высок у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, которые ухудшают иммунный ответ и усиливают провоспалительные реакции. Поэтому любое состояние, связанное с хроническим воспалительным процессом, может предрасполагать пациента к заражению SARS-CoV-2 и приводить к тяжелому течению инфекционного процесса [196]. Воспаление может сочетаться с повышенным ИМТ, ожирением, гипертензией, диабетом [197]. Наличие у пациента хронического патологического процесса при СПКЯ делает пациентов более восприимчивыми к активации провоспалительных путей в ответ на инфекции [198], независимо от общей жировой массы [199]. Центральное ожирение при СПКЯ коррелирует с выраженной гиперпродукцией цитокинов жировой тканью [17] и хроническим воспалительным процессом [18], способствуя COVID-19 у женщин с СПКЯ [200].

### Дефицит витамина D

Витамин D влияет на врожденные и адаптационные иммунные реакции, которые регулирует IL-6, и он ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов из макрофагов в ответ на различные вирусы [118, 119, 201]. Низкий уровень витамина D связан с ослаблением иммунной системы и высоким риском развития COVID-19 [202]. Около 60% женщин с СПКЯ имеют дефицит ви-

тамина D [203], это обуславливает высокий риск тяжелого течения COVID-19 [201]. При СПКЯ снижение уровня витамина D ассоциировано с факторами, связанными с системными цитокиновыми панелями, полученными из макрофагов [117, 118, 204]. Кроме того, прием витамина D снижает риск развития COVID-19 за счет нарушения созревания макрофагов и снижения уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [118, 119].

### Заключение

Течение COVID-19 при наличии сопутствующих заболеваний является более тяжелым и смертельным. Молодой возраст и женский пол являются защитными факторами. Ожирение, сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия выступают как значительные предрасполагающие факторы. Хронический воспалительный процесс является основным компонентом, связывающим эти предрасполагающие состояния с тяжелым течением COVID-19. Некоторые эндокринные патологии также способствуют заражению SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19, особенно гиперандрогения и тиреотоксикоз. Гиперандрогения, выявляемая у 80% пациентов с СПКЯ, подавляет иммунитет и регулирует экспрессию TMPRSS2 и ACE2, облегчая проникновение вируса в клетки. Назначение антиандрогенов благоприятно влияет на течение COVID-19.

Ожирение (основной фактор, способствующий тяжелому течению COVID-19) связано с усиленными иммунными реакциями, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, более высоким уровнем ДПП-4 и гиперинсулинемией. Поскольку ожирение встречается у 30–70% женщин с СПКЯ, инфекция SARS-CoV-2 при СПКЯ требует специфического лечения одновременно с ИР. Назначение метформина этим пациентам модифицирует рецептор ACE2 и блокирует проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Гиперхолестеринемия ухудшает тяжесть течения COVID-19, а также дислипидемия, которая встречается у 2/3 женщин с СПКЯ и тесно связана с гиперандрогенией, НАЖБП и центральным ожирением (состояния, часто ассоциированные с СПКЯ). Гиперхолестеринемия стимулирует воспалительную реакцию и увеличивает смертность от COVID-19. Статины могут модулировать воспаление и иммунные реакции, их применение при COVID-19 у женщин с СПКЯ необходимо исследовать. Можно сделать вывод, что связь между инфекцией COVID-19 и синдромом СПКЯ приводит к более тяжелым клиническим проявлениям. Необходима разработка методов лечения данной группы пациентов.

### Литература / References

1. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations. Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 2005. Available at: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Assessed: 12 Jul 2021.
2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020; 215: 108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427
3. Jin JM, Bai P, He W et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020; 8: 152. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00152
4. Kyrou I, Karteris E, Robbins T et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the

- COVID-19 pandemic. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 220. DOI: 10.1186/s12916-020-01697-5
5. Klonoff DC, Umpierrez GE. Letter to the Editor: COVID-19 in patients with diabetes: Risk factors that increase morbidity. *Metabolism.* 2020; 108: 154224. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154224
  6. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81 (1): e84–6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.059
  7. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (2): 453–62. DOI: 10.1210/jc.2003-031122
  8. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22 (4): 803–15. DOI: 10.1007/s11154-020-09615-z
  9. Guarotta V, Ferrigno R, Martino M et al. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22 (4): 703–14. DOI: 10.1007/s11154-020-09598-x
  10. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25 (2): 544–51. DOI: 0.1093/humrep/dep399
  11. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111 (8): 607–13. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00948-2
  12. De Leo V, Musacchio MC, Palermo V et al. Polycystic ovary syndrome and metabolic comorbidities: Therapeutic options. *Drugs of Today* 2009; 45 (10): 763–77. DOI: 10.1358/dot.2009.45.10.1429463
  13. Ruan X, Dai Y. Study on chronic low-grade inflammation and influential factors of polycystic ovary syndrome. *Med Princ Pract* 2009; 18 (2): 118–22. DOI: 10.1159/000189809
  14. Wu Q, Zhou L, Sun X et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
  15. Glinborg D, Rubin KH, Nybo M et al. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 37. DOI: 10.1186/s12933-018-0680-5
  16. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA et al. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res* 2019; 150 (4): 333–44. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_1937\_17
  17. de Medeiros SF, Rodgers RJ, Norman RJ. Adipocyte and steroidogenic cell cross-talk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2021; 27 (4): 771–96. DOI: 10.1093/humupd/dmab004
  18. de Medeiros SF, Yamamoto MMW, Souto de Medeiros MA et al. Changes in clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome with advancing age. *Endocr Connect* 2020; 9 (2): 74–89. DOI: 10.1530/EC-19-0496
  19. Alahmadi AA. The Common Pathological Factors Between Polycystic Ovary Syndrome and COVID-19 Infection: A Review. *Biosci Biotechnol Res Commun* 2020; 13 (4): 1708–16. DOI: 10.21786/bbrc/13.4/12
  20. Subramanian A, Anand A, Adderley NJ et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2021; 184 (5): 637–45. DOI: 10.1530/EJE-20-1163
  21. Ballering AV, Oertelt-Prigione S, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Lifelines Corona Research Initiative. Sex and Gender-Related Differences in COVID-19 Diagnoses and SARS-CoV-2 Testing Practices During the First Wave of the Pandemic: The Dutch Lifelines COVID-19 Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; 30 (12): 1686–92. DOI: 10.1089/jwh.2021.0226
  22. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
  23. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53 (3): 368–70. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.005
  24. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323 (18): 1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
  25. World Health Organization. WHO, coronavirus (COVID-19) dashboard vaccination date. 2021.
  26. Leeb RT, Price S, Sliwa S et al. COVID-19 Trends Among School-Aged Children - United States, March 1-September 19, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (39): 1410–5. DOI: 10.15585/mmwr.mm6939e2
  27. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2020; 8: 431. DOI: 10.3389/fped.2020.00431
  28. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med.* 2020; 382 (24): 2302–15. DOI: 10.1056/NEJMoa2006100
  29. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2021; 135: 104715. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104715
  30. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci* 2021; 118 (34). DOI: 10.1073/pnas.2109229118

Полный список литературы доступен на сайте [endo-club.ru](http://endo-club.ru)

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022

# 117

## НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»

18 Реклама



Зарегистрироваться на сайте [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7 (495) 419-08-68  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)



# Стартуй правильно

на каждом этапе диабетического континуума



**Преимущества Глюкофаж® Лонг по сравнению с метформином немедленного высвобождения:**



**Улучшение контроля гликемии<sup>2,3</sup>**



**Удобство применения – прием всего 1 раз в сутки<sup>1,3</sup>**



**Лучшая переносимость<sup>4</sup>**



**Победитель в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой»<sup>5</sup>**

**ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ**  
метформин пролонгированного высвобождения

**Профилактика и лечение диабета и его осложнений на всех этапах диабетического континуума<sup>3</sup>**

СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

1, Timmins P et al. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2, Derosa G, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017;11:1481–1488. 3, Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛРС-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396), 4, Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72. 5, Russia Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой».

**Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ\***

**ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ** (метформин). **Регистрационное удостоверение:** ЛП-000509. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** Таблетки с пролонгированным высвобождением 750 мг. **ПОКАЗАНИЯ:** сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Монотерапия предиабета в случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острой или хронической почечной недостаточности, которые могут приводить к развитию туберкулеза (в т.ч., острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; беременность; лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе); применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); соблюдение гипохолерной диеты (менее 1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе. **С осторожностью:** у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–59 мл/мин); в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток с пролонгированным высвобождением подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. **Монотерапия при предиабете:** обычная доза составляет 1000–1500 мг 1 раз в сутки во время или после приема пищи. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. **Продолжительность курса лечения Глюкофаж® Лонг** следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Пропуск дозы:** В случае пропуска приема очередной дозы, пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Глюкофаж® Лонг. При необходимости применения данной дозы необходимо использовать препарат Глюкофаж® Лонг в соответствующей дозировке.

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. Недостаточность витамина В12. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, каждые 3–6 месяцев у пациентов с клиренсом креатинина 45–59 мл/мин и каждый 3 мес у пациентов с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин. В случае клиренса креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпускают по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: 000 «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д.35. Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05; e-mail: safety@merck.ru. \*Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Данная версия краткой инструкции по медицинскому применению для дозировки 750 мг действительна с 13 декабря 2021 г. Соответствует CCDS V.9.0

RU-GLUPL-00239

000 «Мерк», 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35  
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru

**MERCK**