

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

endo-club.ru

# FOCUS

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

### Коморбидность в эндокринологии

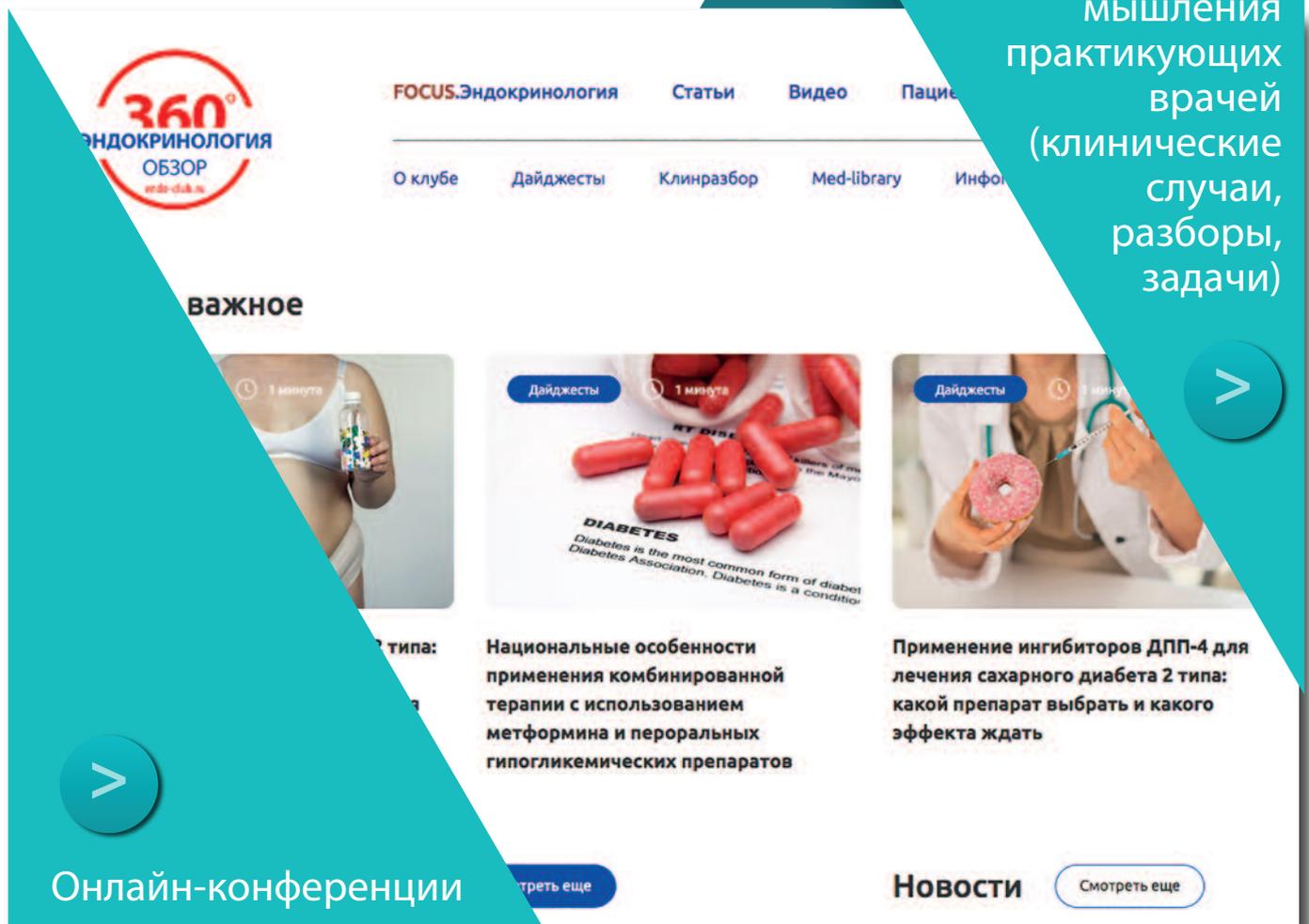


2021 / Том 2 / № 1



> Междисциплинарный подход к ведению пациентов с заболеваниями эндокринной системы

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



> 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» 2021 г., посвященный коморбидности в эндокринологии. Современный взгляд на ведение пациентов с эндокринными заболеваниями все больше и больше приобретает междисциплинарный характер. Как правило, комплексное лечение складывается из необходимости влиять на разные патологические механизмы, вместе с этим ориентировано на всестороннюю органопротекцию и сохранение продолжительности и качества жизни. Особенно важно, что современные возможности медицины позволяют это сделать.

Сегодня научные открытия и данные фундаментальных исследований чрезвычайно стремительно внедряются в практику, формируются и обновляются клинические рекомендации, стандартизуется ведение эндокринных больных, в связи с чем как терапевтам, врачам общей и семейной практики, так и узким специалистам необходимо перманентно и своевременно обновлять свои знания. Все это стараемся

обеспечить на страницах нашего журнала, доступного как в печатном, так и электронном формате. В данном номере мы обсуждаем актуальный вопрос пре- и послеоперационного ведения пациентов, которым проводится бариатрическое вмешательство, которое может быть эффективным, как показывают последние исследования, не только в снижении массы тела, но и в достижении продолжительной компенсации и ремиссии сахарного диабета 2-го типа. Вы познакомитесь с российским опытом проведения бариатрического лечения и важнейшими рекомендациями по последующей микроэлементной поддержке. Большой блок информации посвящен роли самоконтроля в управлении сахарным диабетом в свете новых технических возможностей, роли суточного амбулаторного профиля в ведении гестационного диабета. Безусловно, мы коснемся и актуальных вопросов вакцинации от COVID-19 эндокринных пациентов, вы познакомитесь с нарушениями коагуляционных свойств крови при COVID-19 и сопутствующем сахарном диабете и их значении в исходах заболевания. Уважаемые коллеги, выражаю свою надежду на то, что собранный в номере материал будет полезен и интересен.

*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

**Менеджер по работе с ключевыми клиентами:**

Н.А. Зуева, nelly@con-med.ru

**Директор по рекламе:**

Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:**

Направления «Кардиология», «Эндокринология», «Онкология»

Т.А. Романовская

Направления «Неврология», «Ревматология», «Гинекология»

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.

Учредители: ИП Скоробогат Т.Л., ИП Демидова Т.Ю.

Издатель: ООО «ММА «МедиаМедика»

Адрес издателя: 115054, Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес издателя: 127055, Москва, а/я 37

E-mail: media@con-med.ru

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. 2021 г.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**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., зав. кафедрой  
эндокринологии, 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.-корр. 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)

**Карпов Юрий Александрович**, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Российский  
кардиологический научно-производственный комплекс» (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.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.,  
ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

**Мкртумян Ашот Мусаелович** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой  
эндокринологии и диабетологии лечебного факультета и ПДО «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)

**Ойоткинова 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 «РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» (Москва, Россия)

**Руюткина 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 ГМУ» (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)

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

**Founders:** IP Skorobogat T.L., IP Demidova T.Yu.

**Publisher:** MMA «MediaMedika»

**Postal address:** p.o. box 37, Moscow, 127055, Russian Federation

**E-mail:** media@con-med.ru

**Web-site:** endo-club.ru

**Printing house:** 125130, Moscow, Clare Cetkin, 28/2, 6

**Publication Frequency:** Quarterly

**Subscription:** The journal content is free

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. 2021.

**EDITORIAL BOARD**

**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., Head of the Department of Endocrinology, 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)

**Yury A. Karpov**, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Cardiological Research Center, Ministry of Health, Moscow

**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., Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (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., Head of the Department of Endocrinology, 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

---

### ОБЗОР

**Актуальные аспекты пре- и послеоперационного ведения пациентов, которым планируется проведение бариатрического вмешательства**

Т.Ю. Демидова, В.М. Плахотняя

8

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Динамика массы тела и гликемический профиль у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа через 5 лет после выполнения рукавной гастропластики и гастрощунтирования**

А.Р. Волкова, Г.В. Семикова, В.С. Мозгунова

20

### ОБЗОР

**Роль андрогенов в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа**

Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина

25

### ОБЗОР

**Роль самоконтроля гликемии у беременных с гестационным сахарным диабетом**

Г.А. Батрак, А.И. Малышкина, Н.В. Батрак

31

### ОБЗОР

**Вакцины против COVID-19: реферат**

37

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Нарушения коагуляции и их роль в увеличении клинических рисков при COVID-19 и сопутствующем сахарном диабете**

Д.В. Беликина, Т.А. Некрасова, Е.С. Малышева, Л.Г. Стронгин

45

### ОБЗОР

**Современный взгляд на место самоконтроля глюкозы крови в управлении сахарным диабетом**

Т.Ю. Демидова, В.М. Плахотняя

50

### ОБЗОР

**Молекулярно-генетические предикторы развития злокачественных новообразований при сахарном диабете 2-го типа**

И.А. Беляева, А.К. Овсянникова, Д.Ю. Зубарева, О.Д. Рымар

56

### ОБЗОР

**Низконормальные и минимально сниженные значения тиреотропного гормона: повышается ли риск развития фибрилляции предсердий?**

Л.А. Луговая, Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин

60

---

## CONTENTS

---

### REVIEW

#### **Current aspects of pre- and postoperative management of patients scheduled for bariatric surgery**

Tatiana Y. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

8

### ORIGINAL ARTICLE

#### **Body weight dynamics and glycemc profile in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus 5 years after sleeve gastrectomy and gastric bypass**

Anna R. Volkova, Galina V. Semikova, Valentina S. Mozgunova

20

### REVIEW

#### **The role of androgens in the development of obesity and type 2 diabetes**

Tatiana Y. Demidova, Daria V. Skuridina

25

### REVIEW

#### **Role of blood glucose self-monitoring in pregnant women with gestational diabetes mellitus**

Galina A. Batrak, Anna I. Malyshkina, Nataliya V. Batrak

31

### REVIEW

#### **COVID-19 Vaccines**

37

### REVIEW

#### **Coagulation disorders and their impact on increased clinical risk in patients with COVID-19 and concomitant diabetes mellitus**

Darya V. Belikina, Tatiana A. Nekrasova, Ekaterina S. Malysheva, Leonid G. Strongin

45

### REVIEW

#### **Modern perspective on the role of blood glucose self-monitoring in management of diabetes mellitus**

Tatiana Yu. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

50

### REVIEW

#### **Molecular-genetic predictors of malignant neoplasms in type 2 diabetes mellitus**

Irina A. Belyaeva, Alla K. Ovsyannikova, Dar'ya Yu. Zubareva, Oksana D. Rymar

56

### REVIEW

#### **Low-normal and minimally reduced values of thyroid-stimulating hormone: is the risk of the development of atrial fibrillation increased?**

Liya A. Lugovaya, Tatyana A. Nekrasova, Leonid G. Strongin

60

---

# Актуальные аспекты пре- и послеоперационного ведения пациентов, которым планируется проведение бариатрического вмешательства

Т.Ю. Демидова, В.М. Плахотная

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
vplahotnyaya@gmail.com

## Аннотация

Ожирение представляет собой глобальную проблему современного мира. Это заболевание, которое не только негативно влияет на общую продолжительность жизни, но и приводит к инвалидизации людей, в том числе молодого возраста, из-за частого развития тяжелых коморбидных заболеваний. Сегодня наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения считается бариатрическая хирургия. В результате проведения операции наблюдается не только значительное снижение массы тела, но и в ряде случаев наступление ремиссии заболеваний, ассоциированных с ожирением. Все пациенты, перенесшие хирургическое лечение ожирения, должны пожизненно находиться под регулярным наблюдением специалистов с целью своевременной диагностики и коррекции осложнений, связанных с последствиями бариатрических операций, одним из которых является развитие дефицита микронутриентов. Высокая частота недостаточности витаминов и микроэлементов у пациентов с ожирением еще до оперативного лечения и снижение их концентраций в послеоперационном периоде обуславливают необходимость пре- и послеоперационного биохимического мониторинга и всесторонней оценки питания. Настоящая статья посвящена обзору обновленных рекомендаций Британского общества по проблемам ожирения и метаболической хирургии (BOMSS) по биохимическому мониторингу и замещению микронутриентов у пациентов, перенесших бариатрическую операцию.

**Ключевые слова:** ожирение, бариатрическая хирургия, биохимический мониторинг, оценка питания.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Плахотная В.М. Актуальные аспекты пре- и послеоперационного ведения пациентов, которым планируется проведение бариатрического вмешательства. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 8–18. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0018

## Current aspects of pre- and postoperative management of patients scheduled for bariatric surgery

Tatiana Y. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
vplahotnyaya@gmail.com

## Abstract

Obesity is a global problem in the modern world. This is a disease that not only reduces overall life expectancy, but also leads to disability in people, including young people, due to the frequent development of severe comorbid diseases. Bariatric surgery is currently the most effective treatment for morbid obesity. The result of the operation is not only a significant weight loss, but also the onset of remission of diseases associated with obesity in some cases. All patients who have undergone surgical treatment of obesity should be under regular supervision of specialists for life in order to diagnose and correct complications associated with the consequences of bariatric surgery. One of these complications is the development of micronutrient deficiencies. The high incidence of vitamin and mineral deficiency in obese patients even before surgery and a decrease their concentrations in the postoperative period makes it necessary to carry out pre- and postoperative biochemical monitoring and a comprehensive assessment of nutrition. This article reviews the updated British Obesity and Metabolic Surgery Society (BOMSS) guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery.

**Key words:** obesity, bariatric surgery, biochemical monitoring, nutritional assessment.

**For citation:** Demidova T.Y., Plakhotnyaya V.M. Current aspects of pre- and postoperative management of patients scheduled for bariatric surgery. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 8–18. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0018

## Введение

Ожирение – хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении, характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме [1]. Давно известно, что ожирение не только снижает общую продолжительность жизни, но и приводит к инвалидности людей, в том числе молодого возраста, из-за частого

развития тяжелых коморбидных заболеваний [2]. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) служит одним из основных факторов риска развития предиабета и сахарного диабета 2-го типа (СД 2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), дислипидемии, синдрома обструктивного апноэ сна, нарушений опорно-двигательной системы, некоторых злокачественных опухолей, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и репродуктивных нару-

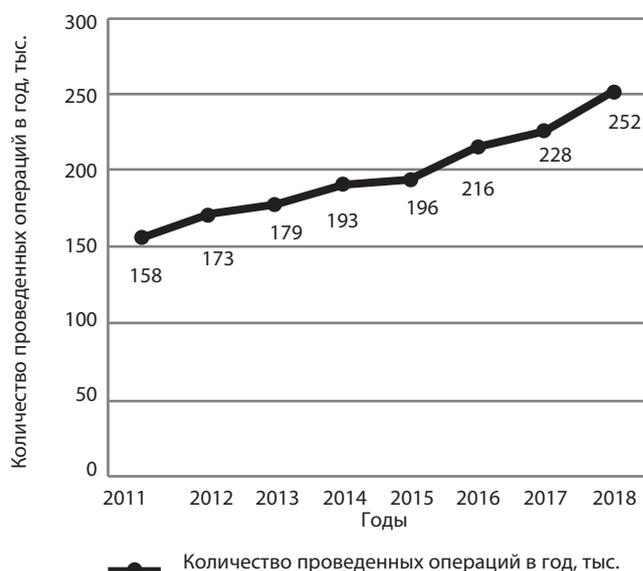
шений [1, 2]. В связи с тем что риск этих неинфекционных заболеваний возрастает по мере увеличения ИМТ, особое внимание следует обратить на пациентов с морбидным (тяжелым) ожирением. Морбидное ожирение определяется как избыточное отложение жировой массы с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> или с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением [1]. Одной из возможных опций лечения этой категории пациентов является бариатрическая хирургия.

### Актуальность

Распространенность ожирения ежегодно растет во всех странах мира, и, соответственно, увеличивается количество ассоциированных с ним заболеваний, что делает ожирение глобальной проблемой современности. Согласно данным центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), с 1999–2000 по 2017–2018 гг. распространенность ожирения в США увеличилась с 30,5 до 42,4%, а распространенность тяжелого ожирения – с 4,7 до 9,2% [3]. Среди населения Российской Федерации отмечается та же тенденция к стремительному росту числа людей с ожирением в популяции – с 1993 по 2013 г. распространенность ожирения увеличилась с 10,8 до 26,9% среди мужчин и с 26,4 до 30,8% среди женщин [4]. Всего, по данным Всемирной организации здравоохранения от 2016 г., в России 23,1% населения обоих полов старше 18 лет имеет показатели ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> [2, 5].

В связи с вышесказанным во всем мире в последние десятилетия широко используются хирургические методы лечения тяжелых форм ожирения – различные виды бариатрических операций. Динамика изменения количества бариатрических процедур с 2011 по 2018 г., по данным Американского общества метаболической и бариатрической хирургии (ASMBS), представлена на рис. 1 и 2. Бариатрическая хирургия преследует цель не только уменьшить массу тела пациента, но и достичь благоприятных метаболических эффектов (нормализации гликемии, липидного профиля) и снизить риск развития заболеваний, связанных с ожирением [1, 6]. По оценке Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO), через год после проведения хирургического лечения ожирения пациенты теряют в среднем 28,9% от исходной массы тела. При этом наблюдается значительное улучшение углеводного обмена – до 66,1% пациентов, принимавших ранее лекарственные средства по поводу СД 2, смогли полностью отказаться от терапии и при этом сохранить целевые значения гликемии. IFSO отметили, что достижение ремиссии СД 2 напрямую зависело от достигнутой потери массы тела [6]. Кроме того, по данным клинических исследований, бариатрическая хирургия способствует снижению сердечно-сосудистых факторов риска (артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности), развитию благоприятных изменений геометрии сердца и увеличению фракции выброса левого желудочка и, как следствие, уменьшает десятилетний риск развития сердечно-сосудистых событий и смертности от ССЗ на 50% [7, 8].

Рис. 1. Динамика изменения количества бариатрических процедур с 2011 по 2018 г., по данным ASMBS.  
Fig. 1. Trends in bariatric surgery procedures number in 2011–2018 according to ASMBS.

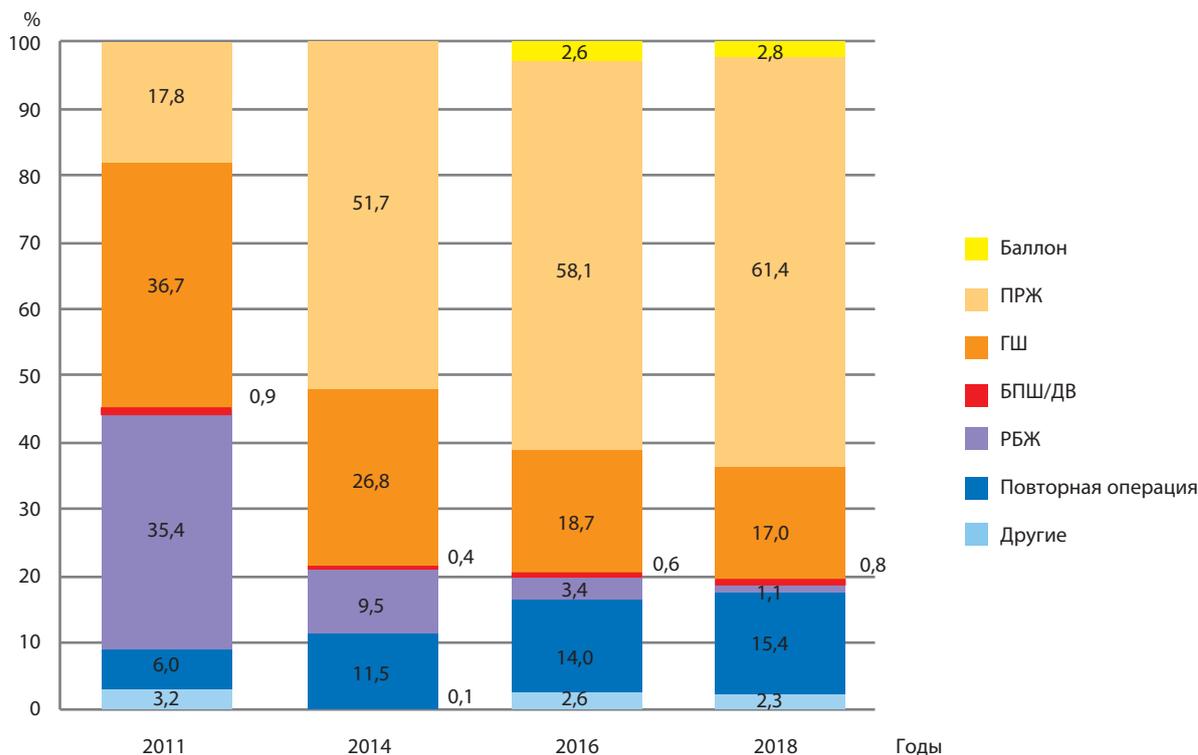


В настоящее время бариатрическая хирургия считается самым эффективным методом лечения ожирения, однако она показана тем пациентам, которые получают от проведения операции наибольшую пользу [6]. Хирургическое лечение может быть назначено в отсутствие достижения целей после нескольких попыток консервативного лечения ожирения или при наличии противопоказаний к медикаментозной терапии. Бариатрические операции показаны пациентам с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> или с ИМТ 35–40 кг/м<sup>2</sup> при наличии сопутствующих ожирению заболеваний в отсутствие противопоказаний к хирургическому лечению ожирения [1].

Следует учитывать, что пациенты, перенесшие хирургическое лечение ожирения, должны пожизненно находиться под регулярным наблюдением опытной многопрофильной команды специалистов с целью своевременной диагностики и коррекции осложнений, связанных с последствиями бариатрических операций [1, 9]. Одно из таких осложнений – развитие дефицита витаминов и микроэлементов после проведения хирургического вмешательства, что связано с частым наличием низких концентраций этих микронутриентов у пациентов с ожирением еще до оперативного лечения и усилением их недостаточности вплоть до яркой клиники дефицита в послеоперационном периоде из-за дополнительного нарушения поступления и всасывания необходимого количества витаминов и минералов [1, 9]. В связи с этим пре- и послеоперационный биохимический мониторинг и назначение приема необходимых микронутриентов занимают особое место в бариатрическом лечении пациентов с ожирением [9].

В большинстве руководств по ведению пациентов с ожирением делается акцент на необходимости диагностики дефицита микронутриентов и пожизненного

Рис. 2. Частота проведения разных видов бариатрических операций в 2011–2018 гг., по данным ASMBS.  
Fig. 2. Various bariatric surgery procedures' rate in 2011–2018 according to ASMBS.



Примечание. Баллон – установка внутрижелудочного баллона, ПРЖ – продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка, ГШ – гастрощунтирование по Ру, БПШ/ДВ – билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки, РБЖ – регулируемое бандажирование желудка.

приема комплекса витаминов и минералов [1, 10–12]. А в ноябре 2020 г. были опубликованы обновленные рекомендации Британского общества по проблемам ожирения и метаболической хирургии (BOMSS) по биохимическому мониторингу и замещению микронутриентов у пациентов, перенесших бариатрическую операцию (предыдущая редакция от 2014 г.). Они охватывают предоперационный скрининг и послеоперационное наблюдение пациентов, обзор витаминных и минеральных добавок, а также коррекцию дефицита микронутриентов до и после хирургического лечения ожирения [9]. Обзору данных рекомендаций и будет посвящена настоящая публикация.

### Предоперационное обследование

Согласно обновленным рекомендациям BOMSS, необходимо провести комплексную оценку питания и лабораторное обследование всех пациентов, которым планируется проведение бариатрической операции [9].

Известно, что ожирение служит независимым фактором риска развития инсулинорезистентности, ранних нарушений углеводного обмена, СД 2 и дислипидемии [1, 2]. Пациенты с ожирением без СД должны проходить ежегодный скрининг на наличие диабета, а у пациентов с СД 2 в предоперационном периоде должен быть достигнут оптимальный гликемический контроль. Кроме того,

данные об исходном уровне гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) помогут оценить эффективность проведенной бариатрической операции [9]. Исследование липидного профиля до и после проведения хирургического лечения необходимо для оценки клинического эффекта, а также с целью своевременного назначения гиполипидемической терапии [9].

В связи с тем что 20–65% пациентов с ожирением 1–2-й степени и 40–85% лиц с тяжелым ожирением имеют НАЖБП, у большинства людей с повышенным ИМТ можно обнаружить функциональные нарушения печени от незначительных до выраженных, которые необходимо своевременно диагностировать [9, 13, 14]. Кроме того, морбидное ожирение служит фактором риска нарушения функции почек и развития терминальной почечной недостаточности [9, 15–17].

Другой частой, но менее обсуждаемой проблемой пациентов с тяжелым ожирением является витаминная и микроэлементная недостаточность. Наиболее часто такие пациенты имеют анемию (железодефицитную – до 47% случаев, фолиеводефицитную – до 63%,  $B_{12}$ -дефицитную – до 23%) и дефицит витамина D [9].

Развитие железодефицита при ожирении может быть связано с несколькими механизмами. Во-первых, продуцируемые в жировой ткани провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6) являются мощными

индукторами экспрессии гепсидина, который, в свою очередь, снижает функцию ферропортина – белка-экспортера железа, осуществляющего перенос железа из энтероцитов в кровотоки. В результате этого взаимодействия снижается абсорбция железа, поступающего в желудочно-кишечный тракт. Во-вторых, некоторые авторы предполагают, что провоспалительные цитокины негативно влияют на синтез эритропоэтина (ЭПО), а также снижают ответ клеток-предшественников эритроидного ряда на ЭПО, как при анемии хронических заболеваний. Также имеются данные, что богатая жирами диета может уменьшать всасывание железа в кишечнике гепсидин-независимым путем. Кроме того, обсуждается роль дефицита меди в метаболизме железа посредством изменения активности ферроксидазы, а также возможность секреции гепсидина непосредственно жировой тканью [18, 19].

Согласно данным клинических исследований, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением недостаточность витамина В<sub>12</sub> встречается чаще, чем у пациентов с нормальной массой тела [20, 21]. При этом, по данным Y. Sun и соавт. (n=9075), статистически значимая обратная связь между уровнем витамина В<sub>12</sub> и тяжестью ожирения не зависит от демографических и социально-экономических факторов, образа жизни пациента, использования лекарств, которые могут влиять на уровень витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови, использования пищевых добавок или времени голодания. Механизмом, лежащим в основе этой ассоциации, может быть нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> в кишечнике из-за влияния провоспалительных цитокинов или изменений в составе микробиоты. Однако причинно-следственная связь между ожирением и дефицитом В<sub>12</sub> требует дальнейшего изучения [20]. Также существуют сообщения о наличии дефицита фолиевой кислоты у пациентов с ожирением еще до проведения бариатрической хирургии [9, 22].

Высокая распространенность дефицита витамина D у людей с ожирением – хорошо известный факт [23–25]. Но вопрос о том, служит ли низкий уровень витамина D следствием или одной из причин ожирения, до сих пор остается предметом активной дискуссии. Возможными механизмами развития недостаточности и дефицита витамина D при ожирении считают увеличение количества жировой ткани (перераспределение по компартментам), секвестрацию витамина D в жировой ткани, нарушение 25-гидроксилирования витамина D в печени на фоне НАЖБП, меньшее время нахождения на солнце из-за низкой мобильности и особенностей в выборе одежды, влияние пищевых привычек. В свою очередь, по данным некоторых авторов, дефицит витамина D может способствовать развитию ожирения посредством активации липогенеза, обусловленного как самим низким уровнем 25-ОН-витамина D, который в норме ингибирует дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты, так и повышением притока кальция в клетки жировой ткани на фоне компенсаторного повышения паратиреоидного гормона (ПТГ). Однако к настоящему моменту нет клинических исследований, которые бы убедительно дока-

**Таблица 1. Предоперационное обследование пациентов, которым планируется проведение бариатрической операции [9]**  
*Table 1. Preoperative evaluation of patients scheduled for bariatric surgery [9]*

<b>Обязательно включите в предоперационный скрининг:</b>
Общий анализ крови с оценкой уровня гемоглобина
Ферритин
Фолиевая кислота (витамин В <sub>9</sub> )
Витамин В <sub>12</sub>
Анализ фосфорно-кальциевого обмена (25-ОН-витамин D, сывороточные уровни кальция и ПТГ)
Гликированный гемоглобин (HbA <sub>1c</sub> )
Липидный профиль
Функциональные пробы печени и почек
<b>Рассмотрите возможность оценки (у пациентов, которым планируется проведение билиопанкреатического шунтирования с выключением двенадцатиперстной кишки или у которых можно подозревать дефицит этих микроэлементов):</b>
Витамин А
Цинк
Медь
Селен
<b>Рутинный скрининг НЕ рекомендуется:</b>
Тиамин (витамин В <sub>1</sub> )
Магний

зали роль витамина D в развитии или предрасположенности к ожирению [23].

Несколько реже у пациентов с ожирением можно обнаружить низкие уровни тиамина, витамина А, цинка и меди. А после проведения бариатрической операции риск развития дефицита вышеописанных микронутриентов увеличивается из-за недостаточного потребления их с пищей и/или снижения абсорбции [9].

Именно поэтому в предоперационном периоде следует сделать акцент на выявлении нарушений углеводного обмена, дислипидемии, анемии, нарушении функции печени и почек и дефиците микронутриентов. Комплекс исследований предоперационного скрининга у пациентов перед проведением бариатрической операции, рекомендуемый BOMSS, подробно описан в табл. 1.

У всех пациентов выявленный дефицит питательных веществ должен быть устранен до проведения бариатрической операции. Следует также обратить внимание на то, что большинству людей с ожирением в рамках предоперационной подготовки назначается соблюдение низкокалорийной/низкоуглеводной диеты. Поскольку эти диеты не всегда являются полноценными с точки зрения макро- и микроэлементного состава, не стоит забывать о назначении пациентам поливитаминных и минеральных добавок при составлении диетических рекомендаций [9].

### Послеоперационный биохимический мониторинг

После проведения бариатрической операции все пациенты нуждаются в регулярном мониторинге в течение всей последующей жизни с целью своевременного

<b>Таблица 2. Послеоперационный биохимический мониторинг у пациентов, перенесших бариатрическую операцию [9]</b> <i>Table 2. Postoperative biochemical monitoring in patients who have undergone bariatric procedures [9]</i>
<b>Всем пациентам после бариатрической операции рекомендуется:</b>
Общий анализ крови
Функциональные пробы печени и почек
Уровень ферритина в сыворотке крови
Измерение уровней фолиевой кислоты, витамина B <sub>12</sub> , 25-ОН-витамина D и кальция в сыворотке крови
ПТГ (если не был исследован до операции)
Тиамин (при наличии клиники или подозрении на дефицит витамина B <sub>1</sub> )
<b>У пациентов, которым было проведено билиопанкреатическое шунтирование с исключением двенадцатиперстной кишки или у которых есть подозрения на дефицит этих микроэлементов, следует измерить:</b>
Уровни витамина А, витамина Е, витамина К <sub>1</sub> и PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist II)
<b>У пациентов, перенесших рукавную резекцию желудка или гастрощунтирование по Ру или билиопанкреатическое шунтирование с исключением двенадцатиперстной кишки, рекомендуется исследовать:</b>
Уровни цинка, меди, селена в сыворотке крови
<b>Регулярный мониторинг НЕ требуется:</b>
Уровень магния
<b>У пациентов с выявленными в предоперационном периоде нарушениями углеводного (СД) и липидного (дислипидемия) обмена необходимо регулярно исследовать:</b>
Уровень HbA <sub>1c</sub>
Липидный профиль

выявления дефицита питательных веществ и контроля осложнений. В течение первого года после хирургического вмешательства комплексное лабораторное обследование проводится через 3, 6 и 12 мес после операции, а затем ежегодно [9]. Список исследований послеоперационного биохимического мониторинга приведен в табл. 2.

Часто у пациентов после бариатрической операции может быть обнаружена анемия, связанная с дефицитом железа, витамина B<sub>12</sub> или фолиевой кислоты. Железодefицитная анемия может возникать из-за недостаточного потребления железа с пищей, снижения кишечной абсорбции и, у некоторых женщин, из-за обильной потери крови во время менструации. При этом высокий риск развития B<sub>12</sub>-дефицитной анемии имеют пациенты, которым была выполнена рукавная резекция желудка, гастрощунтирование по Ру или билиопанкреатическое шунтирование с исключением двенадцатиперстной кишки из-за снижения кислотности желудка и недостаточного синтеза внутреннего фактора Касла, развивающегося после хирургического вмешательства на желудке. B<sub>12</sub>-дефицитная анемия чаще развивается спустя несколько лет после операции, так как внутренних запасов

витамина B<sub>12</sub> обычно хватает на 2–5 лет. Кроме мегалобластной анемии недостаток витамина B<sub>12</sub> ведет к развитию неврологических нарушений. Операции на тонкой кишке, такие как гастрощунтирование по Ру и билиопанкреатическое шунтирование с исключением двенадцатиперстной кишки, могут повлиять на всасывание фолиевой кислоты. При недостаточном потреблении пищи, богатой витамином B<sub>9</sub>, или несоблюдении рекомендаций по потреблению пищевых добавок фолиеводefицитная анемия может развиваться и у пациентов, которым были выполнены другие виды бариатрических операций. Именно поэтому у всех пациентов, перенесших хирургическое лечение ожирения, в обязательном порядке должны регулярно выполняться исследования общего анализа крови и уровней ферритина, витаминов B<sub>9</sub> и B<sub>12</sub> [9]. Особое внимание следует обратить на критерии выбора железосодержащих препаратов, особенно на такие, как эффективность и безопасность. В этой связи известным является тот факт, что препараты железа для перорального приема плохо переносятся, что является фактором, существенно ограничивающим их применение у пациентов. Особенно плохо переносится длительный прием неорганических солей железа (сульфат железа) [44, 45]. Поэтому для терапии железодefицитной анемии необходимо использовать эффективные и безопасные формы железа. Установлено, что биодоступность бисглицината железа в 3,7 раза превышает биодоступность сульфата железа, а его всасывание составляет 70–75%. Вместе с тем LD50 для железа из аминокислотного хелатного комплекса в 2,6 раза выше (825 мг железа на кг), чем для железа из сульфата железа (II) (319 мг железа на кг), что говорит о его безопасности [46, 47].

Учитывая высокую биодоступность и хорошую переносимость, бисглицинат железа может рекомендоваться в качестве первой линии для коррекции железодefицитной анемии.

Все пациенты, перенесшие в анамнезе бариатрическую операцию, имеют высокий риск развития недостаточности или дефицита витамина D и связанного с ними вторичного гиперпаратиреоза. В связи с этим в послеоперационном периоде необходимо контролировать уровни 25-ОН-витамина D и кальция. Поддержание оптимальных уровней 25-ОН-витамина D позволяет профилировать развитие вторичного гиперпаратиреоза, улучшить показатели минеральной плотности кости и снизить риск остеопоротических переломов. Но к настоящему времени нормы 25-ОН-витамина D для пациентов после бариатрической хирургии не установлены. Большинство рекомендаций определяют нормальный уровень 25-ОН-витамина D как >75 нмоль/л, тем не менее ряд авторов предлагают считать референсными значениями >50 нмоль/л и указывают на необходимость дальнейших исследований этого вопроса [9].

Исследование уровней тиамина, жирорастворимых витаминов и концентрации микроэлементов (цинка, селена, меди) является дорогостоящим и/или недоступным в ряде лечебно-профилактических учреждений, и поэтому не проводится в рутинной практике. Однако определе-

Таблица 3. Клиника дефицита основных микронутриентов  
Table 3. Clinical signs of most important micronutrient deficiencies

Витамины и микроэлементы	Факторы риска	Клиника дефицита
Тиамин [9, 26]	Длительная рвота, быстрая потеря массы тела, плохое питание, злоупотребление алкоголем, повышение потребности в витамине В <sub>1</sub> (беременность и лактация, гипертиреоз), длительный прием диуретиков	Атаксия, спутанность сознания и кома (церебральная энцефалопатия бери-бери и Вернике), невралгия и неврит, особенно в нижних конечностях («сухой бери-бери»), сердечная недостаточность с тахикардией и респираторными симптомами («влажный бери-бери»)
Витамин А [9, 27]	Бариатрическая хирургия (чаще гастрошунтирование по Ру, билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки), мальабсорбция, заболевания печени, недостаточное потребление витамина А с пищей, белково-энергетическая недостаточность	Ухудшение ночного зрения, ксерофтальмия, сухость кожи и слизистых, нарушения иммунитета
Витамин Е [9, 28]	Бариатрическая хирургия (чаще билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки, иногда регулируемое бандажирование желудка, рукавная резекция желудка), недостаточное потребление витамина Е с пищей, нарушение всасывания жиров при воспалительных заболеваниях кишечника, панкреатитах, заболеваниях печени и др.	Затруднение при взгляде вверх, гипорефлексия, атаксия, мышечная слабость, снижение ночного зрения, сужение полей зрения, когнитивные нарушения, снижение вибрационной чувствительности, нарушения ритма сердца
Витамин К [9, 29, 30]	Бариатрическая хирургия (чаще билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки), недостаточное потребление витамина К с пищей, нарушение всасывания жиров, прием лекарственных средств (антагонисты витамина К, антибиотики, противосудорожные препараты)	Геморрагический синдром, остеопороз, повышение риска ССЗ
Цинк [9, 31]	Бариатрическая хирургия (чаще билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки, реже гастрошунтирование по Ру или рукавная резекция желудка), строгие вегетарианские диеты, недостаточное потребление цинка с пищей или его одновременный прием с фитатами, кальцием, фосфатами, прием некоторых лекарственных средств (пеницилламин, диуретики), повышенная потребность (беременность) или чрезмерная потеря (ожоги, гемодиализ, диарея) цинка	Плохое заживление ран, изменение вкуса, глоссит, выпадение волос, дерматит, поражение ногтей, анемия, эмоциональная лабильность, расстройства психики, светобоязнь, нарушения иммунитета
Медь [9, 32]	Бариатрическая хирургия (гастрошунтирование по Ру, билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки), недостаточное потребление меди с пищей, прием высоких доз цинка	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, миелоневропатия, периферическая нейропатия
Селен [9, 33]	Бариатрическая хирургия (гастрошунтирование по Ру, рукавная резекция желудка, билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки), недостаточное потребление селена с пищей	Хроническая диарея, метаболическое заболевание костей, анемия, кардиомиопатия (болезнь Кешана), бесплодие, психоневрологические нарушения, гипотиреоз

ние их концентраций необходимо проводить при развитии клиники дефицита этих микронутриентов (табл. 3). BOMSS отдельно отмечают, что при подозрении на дефицит витамина В<sub>1</sub> у пациентов после бариатрической операции на основании клиники или при наличии факторов риска следует немедленно начать лечение, не ожидая получения результатов анализов [9].

### Рекомендации по замещению микронутриентов у пациентов, перенесших бариатрическую операцию

Всем пациентам, перенесшим бариатрическую операцию, рекомендуется прием полноценных поливитаминовых и минеральных добавок, содержащих тиамин, железо, цинк, медь и селен. BOMSS обращает особое внимание на состав пероральных добавок, которые должны включать достаточное количество всех необходимых микронутриен-

тов. Некоторым пациентам может потребоваться дополнительный прием пероральных добавок отдельных витаминов и минералов. Подробная информация о рекомендуемых BOMSS витаминных и минеральных добавках представлена в табл. 4. Ежедневные дозы потребления микроэлементных добавок следует регулярно пересматривать в соответствии с результатами биохимического мониторинга и своевременно корректировать [9].

У некоторых пациентов даже на фоне приема поливитаминовых и минеральных добавок может развиваться недостаточность какого-то микроэлемента, которую необходимо вовремя диагностировать и лечить. С этой целью и проводится регулярный биохимический мониторинг. При обнаружении в лабораторных анализах отклонений от нормы необходимо выяснить причину этих нарушений и начать их коррекцию. Например, при обнаружении анемии сначала определяют ее этиологию (же-

Таблица 4. Рекомендации по приему витаминов и микроэлементов в послеоперационном периоде [9] Table 4. Recommendations for vitamin and mineral supplementation during postoperative period [9]	
Витамины и минералы	Рекомендации
Железо	Рассмотреть назначение поливитаминовых и минеральных добавок, содержащих железо, пациентам с регулируемым бандажированием желудка в анамнезе, так как потребление железа с пищей у них может быть снижено
	Рекомендуется дополнительный прием элементарного железа всем пациентам после операций рукавной резекции желудка, гастрощунтирования по Ру, билиопанкреатического шунтирования с исключением двенадцатиперстной кишки
	Рассмотреть назначение 200 мг сульфата железа, 210 мг фумарата железа или 300 мг глюконата железа 1–2 раза в день у менструирующих женщин и скорректировать дозы препаратов железа в зависимости от результатов анализа крови
	Рекомендуется прием добавок железа совместно с цитрусовыми фруктами/напитками или витамином С
	Рекомендуется принимать препараты кальция и железа раздельно с интервалом в 2 ч, так как кальций при одновременном приеме ингибирует всасывание железа
Фолиевая кислота	Рекомендуется прием полноценных поливитаминовых и минеральных добавок, обеспечивающих поступление в организм 400–800 мкг фолиевой кислоты в день
Витамин В <sub>12</sub>	Рекомендуется профилактическое лечение витамином В <sub>12</sub> после проведения бариатрических операций
	Рекомендуется проводить курс внутримышечных инъекций витамина В <sub>12</sub> каждые 3 мес
Кальций и витамин D	Рекомендуется поддерживать уровень витамина D на уровне >50–75 нмоль/л
	Поддерживающие дозы перорального витамина D 2000–4000 МЕ/день
	Необходимо обеспечить достаточное потребление кальция с пищевыми продуктами
	В случаях, если уровни 25-ОН-витамина D и кальция в сыворотке крови находятся в пределах референсных значений, а уровень ПТГ повышен, рассмотрите назначение комбинированного приема витамина D и препаратов кальция
	С целью улучшения абсорбции кальция рекомендуется разделить суточную дозу поровну на несколько приемов; карбонат кальция следует принимать с приемом пищи, а цитрат кальция – вне или во время еды
	Цитрат кальция может быть предпочтительной добавкой для пациентов с риском развития мочекаменной болезни
Витамин А	После проведения бариатрической операции рекомендуется назначить пациенту прием полноценных поливитаминовых и минеральных добавок, содержащих витамин А
	Дополнительный прием пероральных добавок витамина А может потребоваться части пациентов после гастрощунтирования по Ру, у которых развиваются симптомы дефицита (ухудшение ночного зрения, сухость глаз)
	Пациентам после мальабсорбционных операций рекомендуется ежедневный прием пероральных добавок витамина А в дозе 10 000 МЕ/сут (3000 мкг) с корректировкой доз при необходимости
Витамин Е	Пациентам после проведения мальабсорбционных бариатрических операций рекомендуется ежедневный прием пероральных добавок витамина Е в дозе 100 МЕ/сут с корректировкой доз при необходимости
Витамин К	Пациентам после проведения мальабсорбционных бариатрических операций рекомендуется ежедневный прием пероральных добавок витамина К
	Рекомендуемая стартовая доза витамина К составляет 300 мкг/сут
	Применение водорастворимых форм жирорастворимых витаминов способствует улучшению их абсорбции, особенно у пациентов, перенесших мальабсорбционные бариатрические вмешательства
Цинк	Всем пациентам после бариатрической операции рекомендуется прием полноценных поливитаминовых и минеральных комплексов, содержащих суточную норму потребления цинка
	После гастрощунтирования по Ру или рукавной резекции желудка рекомендуется пероральный прием 15 мг в день
	После мальабсорбционных операций рекомендуется пероральный прием не менее 30 мг в день
Медь	Всем пациентам, перенесшим бариатрическую операцию, рекомендуется прием полноценных поливитаминовых и минеральных комплексов, содержащих 2 мг меди
Селен	Всем пациентам, перенесшим бариатрическую операцию, рекомендуется прием полноценных поливитаминовых и минеральных комплексов, содержащих в своем составе селен
	Дополнительное назначение пероральных добавок селена может потребоваться пациентам, перенесшим мальабсорбционную операцию с целью предотвращения дефицита этого микроэлемента
Тиамин	В первые 3–4 мес после операции рекомендуется пероральный прием тиамина или сильного комплекса витаминов группы В
	Пациентам с дисфагией, длительной рвотой, дефицитом питания или быстрой потерей массы тела рекомендуется пероральный прием тиамина в дозе 200–300 мг/сут или 1–2 таблетки сильного комплекса витаминов группы В 3 раза в день
	Все пациенты должны быть проинформированы о факторах риска и симптомах дефицита тиамина, а также о необходимости обратиться к специалисту в случаях длительной рвоты или при плохом питании

лезодефицитная, В<sub>12</sub>-дефицитная, фолиеводефицитная), после чего назначают лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. В случаях необъяснимой анемии и выраженной утомляемости пациентов BOMSS рекомендует исследовать уровни общего белка, цинка, меди и селена и скорректировать выявленные отклонения. Аналогично, обнаруженный гиповитаминоз требует лечения в соответствии с действующими руководствами [9].

### Бариатрическая хирургия и беременность

Женщинам, перенесшим бариатрическое лечение ожирения, рекомендуется планировать беременность не ранее чем через 12–18 мес после проведения операции. Предполагается, что за этот промежуток времени женщина сможет снизить и поддерживать стабильную массу тела, а также придерживаться разнообразного питания с достаточным поступлением макро- и микронутриентов [9].

Беременные женщины, имеющие в анамнезе бариатрическое вмешательство, должны проходить биохимический скрининг, который включает исследование ферритина, уровней фолиевой кислоты, витаминов В<sub>12</sub>, D, А и кальция в каждом триместре. Кроме того, такой пациентке могут потребоваться частые консультации бариатрического диетолога с целью подбора оптимального питания [9].

На этапе планирования беременности женщинам, перенесшим бариатрическую операцию, рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты с целью снижения риска развития дефектов нервной трубки у плода. В прегравидарном периоде и до 12-й недели гестации рекомендуется прием 400 мкг фолиевой кислоты в день. При этом у пациентов с ожирением и/или сахарным диабетом суточная дозировка фолиевой кислоты должна быть увеличена до 5 мг в день. Следует отметить, что до начала приема фолиевой кислоты женщина должна быть обследована на недостаточность витамина В<sub>12</sub>, которую следует скорректировать в первую очередь до начала приема витамина В<sub>9</sub> [9].

Беременным женщинам рекомендуется избегать приема поливитаминных добавок, содержащих витамин А в форме ретинола, в первые 12 нед гестации. Это связано с тем, что дополнительный прием ретинола в первом триместре беременности обладает тератогенным эффектом. В случае развития дефицита витамина А у беременных для его восполнения лучше подойдут поливитаминные добавки, содержащие бета-каротин, прием которого обладает лучшим профилем безопасности [9].

При проведении ретроспективных исследований было обнаружено, что женщины, которым выполнили билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки, имеют более высокий риск развития дефицита витамина К во время беременности. Дефицит витамина К, в свою очередь, не только может стать причиной развития геморрагического синдрома у беременной, но и повышает риск врожденных пороков и внутричерепных кровоизлияний у новорожденных. Именно поэтому следует обратить особое внимание на питание пациенток, перенесших этот вид бариатриче-

ского вмешательства, и тщательно контролировать уровни витамина К [9].

### Бариатрическая хирургия в подростковом возрасте

За последние 20 лет значительно возросла распространенность ожирения, в том числе тяжелого, среди детей и подростков во многих странах мира [34–36]. Консервативное лечение тяжелого ожирения в детском и подростковом возрасте традиционно включает в себя сбалансированную диету, модификацию пищевого поведения, комплекс физических упражнений и – в некоторых случаях – применение фармацевтических препаратов. И хотя нехирургические стратегии лечения ожирения помогают эффективно снизить массу тела, у большинства подростков с тяжелым ожирением наблюдается рецидив заболевания и восстановление исходной массы. В то же время в клинических исследованиях были показаны многообещающие долгосрочные результаты бариатрической хирургии у подростков с тяжелым ожирением – отмечены значительная потеря и поддержание стабильной массы тела, а также наступление ремиссии ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия и СД 2 [37, 38]. Однако вопросы безопасности бариатрической хирургии в этой уязвимой возрастной группе остаются крайне актуальными, в связи с чем этот подход пока не получил всеобщего признания [37]. Несмотря на это, текущие данные свидетельствуют о неуклонном росте использования бариатрической хирургии для лечения тяжелого ожирения у подростков в ряде стран, например в США. Наиболее частыми видами операций, выполняемых сегодня у лиц подросткового возраста, являются гастрощунтирование по Ру, регулируемое бандажирование желудка и рукавная резекция желудка [39].

Стоит также отметить, что в ряде исследований выявлена высокая распространенность пред- и послеоперационной недостаточности витаминов и микроэлементов у подростков с ожирением, которым была проведена бариатрическая операция [9].

Учитывая вышесказанное, BOMSS рекомендует привлекать для наблюдения за подростками, перенесшими бариатрическую операцию, специализированную педиатрическую бригаду, которая будет регулярно проводить биохимическую оценку, контролировать соблюдение диеты и корректировать рекомендации по питанию в соответствии с потребностями организма пациента для обеспечения нормального роста и полового развития [9].

### Новые технологии в бариатрической хирургии и потребности пациентов в пищевых добавках

В последние годы все большую популярность и широкое распространение приобретают более новые технологии бариатрической хирургии, например минигастрощунтирование и билиопанкреатическое шунтирование с единственным дуоденоилеоанастомозом (модификация SADI) [1, 40]. На сегодня нет точных данных об особенностях

потребности в пищевых добавках у пациентов, перенесших эти виды операций. И до их получения BOMSS рекомендует вести пациентов, которым было выполнено минигастрошунтирование с длиной петли <150 см, как пациентов, перенесших гастрострошунтирование по Ру, а пациентов с минигастрошунтированием с длиной петли >150 см или SADI в анамнезе – как пациентов после билиопанкреатического шунтирования с исключением двенадцатиперстной кишки [9].

## Обсуждение

Обновленные рекомендации BOMSS по пре- и послеоперационному обследованию и замещению микроэлементов у пациентов, ранее перенесших бариатрическую операцию, несут в себе крайне важную для клинициста информацию. В отличие от некоторых ранее опубликованных руководств [10, 41, 42], в том числе разработанных Российской ассоциацией эндокринологов [1], по ведению пациентов, перенесших бариатрические вмешательства, которые включали рекомендации по послеоперационному мониторингу микроэлементных нарушений, BOMSS сделали акцент и на предоперационном скрининге и важности коррекции выявленной недостаточности микронутриентов до проведения хирургического вмешательства [9]. Необходимость предоперационной оценки питания пациентов, которым планируется проведение бариатрической операции, стала очевидной благодаря ряду клинических исследований, в которых была отмечена более частая встречаемость недостаточности витаминов и минералов среди пациентов с ожирением [9, 11, 43]. Стало понятно, что предоперационный скрининг микроэлементных нарушений и их коррекция позволяют не только профилактировать их прогрессирование до клинически выраженных форм в послеоперационном периоде, но и улучшить качество жизни пациентов с ожирением в целом. В связи с этим в обновленных рекомендациях BOMSS, а также в последних руководствах Американской ассоциации клинических эндокринологов / Американского колледжа эндокринологии (AAACE/ACE), Общества ожирения (OA), ASMBS, Американского общества анестезиологов (ASA) от 2019 г. и канадской благотворительной организации Obesity Canada от 2020 г. отдельные главы посвящены именно этой проблеме [11, 12]. Все вышеперечисленные профессиональные сообщества рекомендуют одинаковый комплекс предоперационного скрининга: клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек, HbA<sub>1c</sub> и липидный профиль, исследование уровней витамина D, кальция и ПТГ, витамина B<sub>12</sub>, ферритина, фолиевой кислоты, и при необходимости проведение более дорогостоящих тестов – определение уровней витамина А, Е, цинка, меди и селена [9, 11, 12]. Все выявленные отклонения от нормы должны быть скорректированы на этапе предоперационной подготовки [9, 11].

До настоящего времени не было разработано принципов ведения беременных, перенесших бариатрическую хирургию. Теперь рекомендации по прегравидарной подготовке и приему витаминных и минеральных доба-

вок во время беременности у таких женщин можно найти в руководствах BOMSS или AAACE/ACE, AO, ASMBS, ASA [9, 11]. Возможно, в ближайшем будущем и в отечественных клинических рекомендациях по бариатрической хирургии появятся главы по ведению пациенток, перенесших хирургическое лечение ожирения и планирующих беременность.

BOMSS также обратили внимание на наиболее уязвимую категорию пациентов, подвергающихся хирургическому лечению ожирения, – подростков, которые имеют крайне высокий риск развития недостаточности микронутриентов не только в связи с ожирением и последствиями бариатрического вмешательства, но и из-за повышенной потребности в витаминах и минералах, необходимых для активного роста и полового развития.

Таким образом, рассмотренные в настоящем обзоре клинические рекомендации охватывают пре- и послеоперационное ведение различных категорий пациентов (взрослых, подростков, беременных женщин), которым необходимо проведение бариатрической операции с целью эффективного снижения и длительного поддержания достигнутой массы тела, а также уменьшения бремени ассоциированных с ожирением заболеваний. И их применение в клинической практике, несомненно, позволит улучшить качество медицинской помощи, снизить количество отсроченных осложнений бариатрической хирургии и улучшить качество жизни пациентов с тяжелым ожирением. Нам кажется актуальным направлением дальнейшего изучения преимуществ и проблем, связанных с бариатрическими вмешательствами, а также разработка и принятие новых исчерпывающих отечественных рекомендаций, которые лягут в основу комплексного подхода к ведению пациентов, которым показано хирургическое лечение ожирения.

## Заключение

Предоперационная оценка питания и послеоперационный биохимический мониторинг имеют крайне важное значение для обеспечения качественной медицинской помощи пациентам с тяжелым ожирением, которым планируется проведение бариатрической операции. Регулярное наблюдение и лабораторное обследование в послеоперационном периоде помогут своевременно выявить недостаточность того или иного микронутриента и назначить соответствующее лечение. Также следует помнить, что все пациенты, имеющие в анамнезе бариатрическое вмешательство, должны в течение всей жизни принимать полноценные поливитаминные и минеральные добавки, состав и дозировка которых должны быть согласованы с лечащим врачом. Именно поэтому ведением пациентов, перенесших хирургическое лечение ожирения, должна заниматься специализированная мультидисциплинарная команда. А врачи, которые в своей клинической практике встречаются с такими пациентами на приеме, должны обладать соответствующими знаниями с целью подбора оптимальных диетических рекомендаций и коррекции доз витаминов и микроэлементов для профилактики развития микроэлементной недостаточности.

Поскольку пациенты после бариатрического вмешательства должны принимать витаминные и минеральные добавки в течение всей жизни, при выборе добавок важно обращать внимание на качество и отсутствие потенциальных аллергенов в их составе.

На сегодняшний день в России представлен широкий ассортимент биологически активных добавок высокого

качества бренда SOLGAR, что позволяет реализовывать задачи по восполнению дефицитных состояний у пациентов и, как следствие, повышать качество их жизни.

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

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

## Литература / References

- Dedov I.I., Mel'nicchenko G.A., Shestakova M.V. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018; 15 (1): 53–70. DOI: 10.14341/omet2018153-70 [Dedov I.I., Mel'nicchenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018; 15 (1): 53–70. DOI: 10.14341/omet2018153-70 (in Russian).]
- Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А. и др. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. Ожирение и метаболизм. 2019; 16 (1): 20–6. DOI: 10.14341/omet9988 [Leskova I.V., Ershova E.V., Nikitina E.A. et al. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Obesity and Metabolism*. 2019; 16 (1): 20–6. DOI: 10.14341/omet9988 (in Russian).]
- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief* 2020; 360: 1–8.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (4): 4–10. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10 [Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A. et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16 (4): 4–10. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10 (in Russian).]
- World Health Organization. Global Health Observatory data repository. Prevalence of obesity among adults, BMI≥30, age-standardized. Estimates by country. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en>.
- Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R et al. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *Obes Surg* 2019; 29 (3): 782–95. DOI: 10.1007/s11695-018-3593-1
- Benraouane F, Litwin SE. Reductions in cardiovascular risk after bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26 (6): 555–61. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32834b7fc4. PMID: 21934498; PMCID: PMC4070434.
- Ammar W, Bassel HA, Al Faramawy A et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcome. *Egypt Heart J* 2020; 72 (1): 67. DOI: 10.1186/s43044-020-00096-8. PMID: 33006696; PMCID: PMC7532228.
- O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev* 2020; 21 (11): e13087. DOI: 10.1111/obr.13087. PMID: 32743907; PMCID: PMC7583474.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE CG189 Obesity: identification, assessment and management. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg189>
- Mechanick JJ, Apovian C, Brethauer S et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surg Obes Relat Dis* 2020; 16 (2): 175–247. DOI: 10.1016/j.soard.2019.10.025. PMID: 31917200.
- Obesity Canada. Bariatric Surgery: Selection & Pre-Operative Workup. <https://obesitycanada.ca/guidelines/preop>
- Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51 (2): 679–89. DOI: 10.1002/hep.23280. PMID: 20041406; PMCID: PMC3575093.
- Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism* 2019; 92: 82–97. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.014. PMID: 30502373.
- Lai YJ, Hu HY, Lee YL et al. Association between obesity and risk of chronic kidney disease: A nationwide Cohort study in Taiwan. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27 (11): 1008–14. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.08.006. PMID: 28986076.
- Barbieri D, Goicoechea M, Sánchez-Niño MD et al. Obesity and chronic kidney disease progression-the role of a new adipocytokine: C1q/tumour necrosis factor-related protein-1. *Clin Kidney J* 2018; 12 (3): 420–6. DOI: 10.1093/ckj/sfy095. PMID: 31198543; PMCID: PMC6543966.
- Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *Am J Nephrol* 2017; 45 (3): 283–91. DOI: 10.1159/000458467. PMID: 28178697.
- Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients* 2014; 6 (9): 3587–600. DOI: 10.3390/nu6093587. PMID: 25215659; PMCID: PMC4179177.
- Fadem SZ. The Complex Relationships Between Iron Regulation, Obesity, and Anemia. In: R. Provenzano R, E. Lerma, L. Szczech, eds. *Management of Anemia*. New York, NY: Springer, 2018. P. 173–83. DOI: 10.1007/978-1-4939-7360-6\_10.
- Sun Y, Sun M, Liu B et al. Inverse Association Between Serum Vitamin B12 Concentration and Obesity Among Adults in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 414. DOI: 10.3389/fendo.2019.00414. PMID: 31316466; PMCID: PMC6610317.
- Baltaci D, Kutlucan A, Turker Y et al. Association of vitamin B12 with obesity, overweight, insulin resistance and metabolic syndrome, and body fat composition; primary care-based study. *Med Glas (Zenica)* 2013; 10 (2): 203–10. PMID: 23892832.
- Krzizek EC, Brix JM, Herz CT et al. Prevalence of Micronutrient Deficiency in Patients with Morbid Obesity Before Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2018; 28 (3): 643–8. DOI: 10.1007/s11695-017-2902-4. PMID: 28849358.
- Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 (9): 541. DOI: 10.3390/medicina55090541. PMID: 31466220; PMCID: PMC6780345.
- Yao Y, Zhu L, He L et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (9): 14977–84. PMID: 26628980; PMCID: PMC4658869.
- Soskic S, Stokic E, Isenović ER. The relationship between vitamin D and obesity. *Curr Med Res Opin* 2014; 30 (6): 1197–9. DOI: 10.1185/03007995.2014.900004. PMID: 24640937.
- Wiley KD, Gupta M. Vitamin B<sub>1</sub> Thiamine Deficiency. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537204/>.
- Johnson LE. Vitamin A Deficiency (Retinol Deficiency). <https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency-dependency-and-toxicity/vitamin-a-deficiency>.
- Kemnic TR, Coleman M. Vitamin E Deficiency. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519051/>.
- Eden RE, Coviello JM. Vitamin K Deficiency. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536983/>.
- Johnson LE. Vitamin K Deficiency. <https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency-dependency-and-toxicity/vitamin-k-deficiency>
- Maxfield L, Crane JS. Zinc Deficiency. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493231/>
- Wazir SM, Ghobrial I. Copper deficiency, a new triad: anemia, leucopenia, and myeloneuropathy. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2017; 7 (4): 265–8. DOI: 10.1080/20009666.2017.1351289. PMID: 29046759; PMCID: PMC5637704.
- Shreenath AP, Ameer MA, Dooley J. Selenium Deficiency. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482260/>
- Avnieli Velfer Y, Phillip M, Shalitin S. Increased Prevalence of Severe Obesity and Related Comorbidities among Patients Referred to a Pediatric Obesity Clinic during the Last Decade. *Horm Res Paediatr* 2019; 92 (3): 169–78. DOI: 10.1159/000504540. PMID: 31805573.

35. Zhang YX, Chu ZH, Li SY et al. Trends in the Prevalence of Morbid Obesity among Children and Adolescents in Shandong, China, 1995-2014. *J Trop Pediatr* 2018; 64 (1): 60–6. DOI: 10.1093/tropej/fmx030. PMID: 28419373.
36. ACOG Committee Opinion. Obesity in Adolescents. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/09/obesity-in-adolescents>.
37. Ahn SM. Current Issues in Bariatric Surgery for Adolescents with Severe Obesity: Durability, Complications, and Timing of Intervention. *J Obes Metab Syndr* 2020; 29 (1): 4–11. DOI: 10.7570/jomes19073. PMID: 32183507; PMCID: PMC7118002.
38. Inge TH, Coley RY, Bazzano LA et al. Comparative effectiveness of bariatric procedures among adolescents: the PCORnet bariatric study. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14 (9): 1374–86. DOI: 10.1016/j.soard.2018.04.002. PMID: 29793877; PMCID: PMC6165694.
39. Thakkar RK, Michalsky MP. Update on bariatric surgery in adolescence. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27 (3): 370–6. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000223. PMID: 25944309.
40. Lee WJ, Almalki O. Recent advancements in bariatric/metabolic surgery. *Ann Gastroenterol Surg* 2017; 1 (3): 171–9. DOI: 10.1002/ags3.12030. PMID: 29863165; PMCID: PMC5881368.
41. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc* 2020; 34 (6): 2332–58. DOI: 10.1007/s00464-020-07555-y. PMID: 32328827; PMCID: PMC7214495.
42. Obesity Canada: Bariatric Surgery: Postoperative Management. <https://obesitycanada.ca/guidelines/postop>
43. Via M. The malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRN Endocrinol* 2012; 2012: 103472. DOI: 10.5402/2012/103472. PMID: 22462011; PMCID: PMC3313629.
44. Areia M, Gradiz R, Souto P et al. Iron-induced esophageal ulceration. *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl. 1): E326.
45. Souza AI, Batista Filho M P et al. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad Saude Publica* 2009; 25 (6): 1225–33.
46. Brian & Hallberg, *Acta Med Scand* 1960 (Supp 368). Pineda & Ashmead. *J Appl Nut*, 1994.
47. Chelated Mineral Nutrition in Plants, Animals, and Man. Ed. D. Ashmead, Charles C. Thomas Pub, 1982. P. 163.

#### 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.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Tatiana Y. 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.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Плахотная Виктория Михайловна** – ординатор 1-го года каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: [vpлахотnyaya@gmail.com](mailto:vpлахотnyaya@gmail.com); ORCID: 0000-0003-3826-0935; eLIBRARY.RU SPIN: 2060-2501

**Viktoriya M. Plakhotnyaya** – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [vpлахотnyaya@gmail.com](mailto:vpлахотnyaya@gmail.com); ORCID: 0000-0003-3826-0935; eLIBRARY.RU SPIN: 2060-2501

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021



## ЛЕГКОДОСТУПНОЕ ЖЕЛЕЗО

### Биодоступность

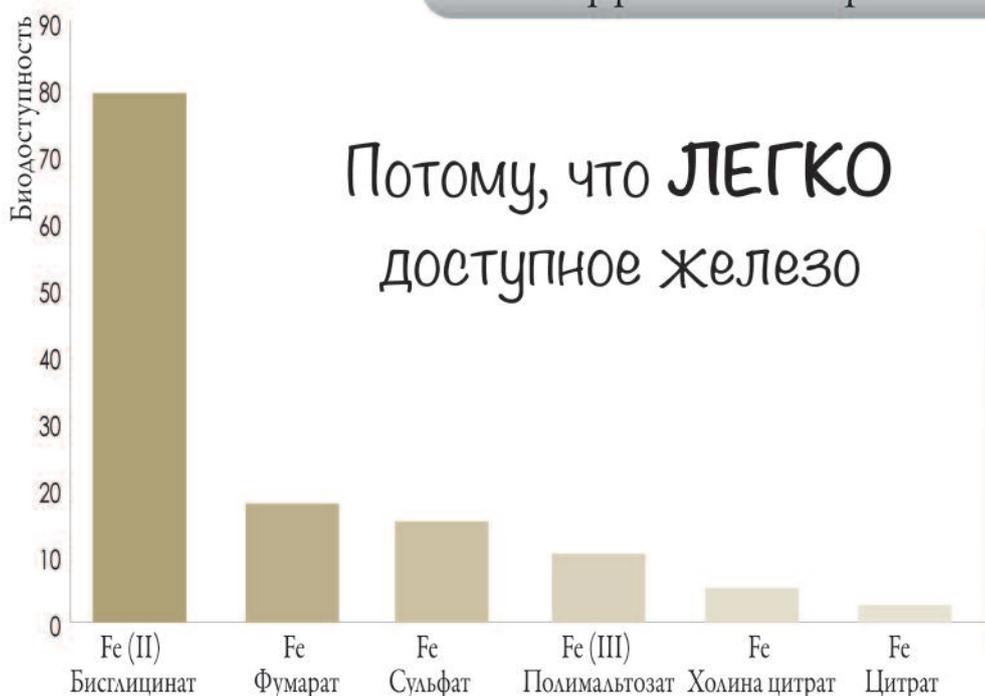
биодоступность в 3.7 раз выше <sup>1</sup>

### Эффективность

25 мг эквивалентны 50 мг <sup>2</sup>  
 Бисглицината железа      Сульфата железа

### Преимущество формы

минимальный риск побочных эффектов со стороны ЖКТ <sup>3</sup>



Потому, что ЛЕГКО доступное железо



1- Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women. Szarfarc SC1, de Cassana LM, Fujimori E, Guerra-Shinohara EM, de Oliveira IM. Arch Latinoam Nutr. 2001 Mar;51(1 Suppl 1):42-7.  
 2- Ferrous bisglycinate 25 mg iron is as effective as ferrous sulfate 50 mg iron in the prophylaxis of iron deficiency and anemia during pregnancy in a randomized trial. Milman N, Jönsson L, Dyre P, Pedersen PL, Larsen LG. J Perinat Med. 2014 Mar;42(2):197-206. doi: 10.1515/jpm-2013-0153.  
 3- Nir Melamed · Avi Ben-Haroush · Boris Kaplan. Iron supplementation in pregnancy—does the preparation matter?

8 (800) 100 19 09

[www.solgarvitamin.ru](http://www.solgarvitamin.ru)

SolgarRussia

Solgarvitamin

Уполномоченными пунктами продаж продукции компании SOLGAR являются только аптеки.

Реклама

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Динамика массы тела и гликемический профиль у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа через 5 лет после выполнения рукавной гастропластики и гастрощунтирования

А.Р. Волкова, Г.В. Семикова, В.С. Мозгунова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
volkova@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Оценить показатели динамики массы тела и гликемического профиля у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа после рукавной гастропластики и гастрощунтирования.

**Материалы и методы.** 38 пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа наблюдались в течение 5 лет после рукавной гастропластики или гастрощунтирования. Оценивались динамика индекса массы тела (ИМТ), процент потери избыточного ИМТ (Excess BMI Loss, %EBMIL), повторный набор массы тела, гликемия натощак, гликированный гемоглобин.

**Результаты.** Значимых различий ИМТ и степени его снижения в послеоперационном периоде после рукавной гастропластики и гастрощунтирования выявлено не было. Доля пациентов с эффективным снижением ИМТ (%EBMIL $\geq$ 50%) составила 93% в группе рукавной гастропластики и 90% в группе гастрощунтирования. Повторный набор массы тела через 3 года после рукавной гастропластики и гастрощунтирования был равен 21,8% (12,6–28,8) и 24,2% (13,0–31,8) соответственно. Уровень гликированного гемоглобина через 1, 3 и 5 лет после операции значимо снизился по сравнению с исходными показателями: 7,1% (6,3–8,7%); 6,6% (6,2–7,5%), 6,8% (5,7–8,3%) по сравнению с 9,3% (8,3–11,2%),  $p < 0,001$  для всех. Различий по уровню гликированного гемоглобина у пациентов после рукавной гастропластики и гастрощунтирования не выявлялось.

**Вывод.** Рукавная гастропластика и гастрощунтирование имеют сопоставимую эффективность по снижению массы тела, ее удержанию и достижению ремиссии сахарного диабета 2-го типа.

**Ключевые слова:** морбидное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, бариатрия, рукавная гастропластика, гастрощунтирование, ремиссия сахарного диабета.

**Для цитирования:** Волкова А.Р., Семикова Г.В., Мозгунова В.С. Динамика массы тела и гликемический профиль у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа через 5 лет после выполнения рукавной гастропластики и гастрощунтирования. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 20–24. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0019

## Body weight dynamics and glycemic profile in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus 5 years after sleeve gastrectomy and gastric bypass

Anna R. Volkova, Galina V. Semikova, Valentina S. Mozgunova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia  
volkova@mail.ru

## Abstract

**Aim.** To assess the dynamics of body weight and glycemic profile in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus after sleeve gastrectomy and gastric bypass

**Materials and Methods.** 38 morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus were followed up for 5 years after sleeve gastrectomy or gastric bypass. The dynamics of the body mass index (BMI), the percentage of excess BMI loss (%EBMIL), weight regain, fasting glycemia, glyated hemoglobin were assessed.

**Results.** There were no significant differences in BMI after sleeve gastrectomy and gastric bypass. Effective BMI reduction (%EBMIL $\geq$ 50%) was observed in 93% patients after sleeve gastrectomy group and in 90% after gastric bypass. Weight regain after 3 years surgery was 21.8% (12.6–28.8) in sleeve gastrectomy group and 24.2% (13.0–31.8) in gastric bypass group. The level of glyated hemoglobin after 1, 3 and 5 years after the operation significantly decreased compared to baseline: 7.1% (6.3–8.7%); 6.6% (6.2–7.5), 6.8% (5.7–8.3%) versus 9.3% (8.3–11.2),  $p < 0.001$ . There were no differences in the level of glyated hemoglobin in patients after sleeve gastrectomy and gastric bypass.

**Conclusion.** Sleeve gastrectomy and gastric bypass surgery have comparable efficacy in reducing body weight, its maintaining and achieving remission of type 2 diabetes.

**Key words:** morbid obesity, type 2 diabetes mellitus, bariatrics, sleeve gastrectomy, gastric bypass surgery, remission of diabetes mellitus.

**For citation:** Volkova AR., Semikova G.V., Mozgunova V.S. Body weight dynamics and glycemic profile in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus 5 years after sleeve gastrectomy and gastric bypass. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 20–24. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0019

## Актуальность

На сегодняшний день ожирение является одним из наиболее распространенных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. в мире насчитывалось более 1,9 млрд взрослых людей с избыточной массой тела (39% взрослого населения Земли), из них ожирением страдали свыше 670 млн (13%). В результате ассоциированных с ожирением заболеваний, в том числе сахарного диабета 2-го типа (СД 2), дислипидемии и артериальной гипертензии, в год погибает 2,8 млн людей [1]. Лечение морбидного ожирения приводит к уменьшению выраженности или ремиссии ассоциированных с ожирением состояний, в том числе нарушений углеводного обмена [2].

Среди всех методов лечения морбидного ожирения наибольшую эффективность имеют бариатрические операции (БО) [3]. Согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению морбидного ожирения, показанием к применению методов бариатрической хирургии является индекс массы тела (ИМТ), равный и более  $40 \text{ кг/м}^2$  или  $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$  при наличии ассоциированных с ожирением состояний [4]. Среди операций, выполняемых при морбидном ожирении с целью снижения массы тела, наиболее эффективными признаны рукавная гастропластика и гастрощунтирование [5]. Помимо уменьшения объема желудка (рукавная гастропластика) и площади поверхности всасывания (гастрощунтирование), обе операции приводят к выраженному изменению секреции гастроинтестинальных пептидов. Изменение профиля секреции гастроинтестинальных пептидов влечет за собой смену пищевого поведения, снижение восприимчивости к голоду, а также приводит к улучшению показателей углеводного и жирового обменов.

На сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по выбору метода бариатрического вмешательства при морбидном ожирении. Некоторые исследователи полагают, что гастрощунтирование более эффективно при сочетании ожирения с СД 2, однако и после выполнения рукавной гастропластики гликемия нормализуется в ранние сроки послеоперационного периода [6, 7]. Сравнительные исследования, направленные на изучение долгосрочной эффективности данных операций в отношении снижения массы тела и гликемического контроля, немногочисленны и противоречивы. Большая часть данных представлена результатами наблюдений после одного из видов бариатрического вмешательства. По данным систематического обзора M. Lauti и соавт., после рукавной гастропластики повторный набор массы тела (ПНМТ) развивается у 19,2–75,6% пациентов [8]. В исследовании D.V. Mopaso-Ferreira и соавт., длившемся 10 лет, ПНМТ развивался ко второму году послеоперационного периода [9]. По результатам метаанализа Y. Wang и соавт., через 24 мес после операции различия в рукавной гастропластике и гастрощунтировании утрачивают статистическую значимость [10]. Таким образом, представляется актуальным сравнить эффективность рукавной гастропластики и гастрощунтирования в снижении массы тела, поддержании достигнутой массы тела

в послеоперационном периоде, а также сравнить влияние данных операций на гликемический профиль пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом.

**Цель** – изучить показатели динамики массы тела и гликемического профиля у пациентов с морбидным ожирением и СД 2 через 5 лет после выполнения рукавной гастропластики и гастрощунтирования.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в период с 2014 по 2020 г. Набор пациентов происходил с марта 2014 г. по январь 2016 г. на базе клиники факультетской хирургии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. В исследование были включены 64 пациента (женщин – 39) с морбидным ожирением ( $\text{ИМТ} \geq 40,0 \text{ кг/м}^2$ ) и СД 2. Госпитализированным пациентам планировалось выполнение БО: рукавной гастропластики (42 пациента, женщин – 28) или гастрощунтирования (22 пациента, женщин – 11), однако к пятому году послеоперационного периода контакт был сохранен с 38 пациентами. Таким образом, к концу периода наблюдения в группе осталось 59,4% пациентов.

Всем пациентам исходно рассчитывался ИМТ, определяли уровень гликированного гемоглобина. Для оценки послеоперационной динамики массы тела исследовались ИМТ и процент потери избыточного ИМТ (percent Excess BMI Loss, %EBMIL) через 1, 3 и 5 лет после выполнения оперативного вмешательства. EBMIL (%) рассчитывался по следующей формуле:  $\text{EBMIL} (\%) = 100 \times (\text{ИМТ исходный} - \text{ИМТ текущий}) / (\text{ИМТ исходный} - 25)$ , где 25 – идеальный ИМТ для пациента с ожирением. %EBMIL более 50% является критерием эффективности (успешности) БО [11].

Повторный набор массы тела (ПНМТ) рассчитывался по следующей формуле:  $\text{ПНМТ} (\%) = 100 \times (\text{МТ текущая} - \text{МТ в точке надир}) / (\text{МТ исходно} - \text{МТ в точке надир})$ ; массой тела (МТ) в точке надир считается минимальная масса тела, достигнутая в послеоперационном периоде.

Наступление ремиссии СД 2 оценивали по уровню гликированного гемоглобина и гликемии. Критериями частичной ремиссии СД 2 после БО считается уровень гликированного гемоглобина менее 6,5% и гликемия натощак 5,6–6,9 ммоль/л на протяжении по крайней мере 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии. Критериями полной ремиссии признаны уровень гликированного гемоглобина менее 6% и гликемия натощак менее 5,6 ммоль/л на протяжении по крайней мере 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии [12].

## Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (протокол заседания локального этического комитета №161 от 21 апреля 2014 г.). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал письменное информированное согласие на участие.

### Статистический анализ

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 10). При проведении статистической обработки данных использовали методы описательной, а также параметрической статистики. При анализе использовались методы параметрической статистики; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Достоверность различий средних значений определялась с помощью критерия Стьюдента, значимыми считались различия групп при  $p < 0,05$ .

### Результаты

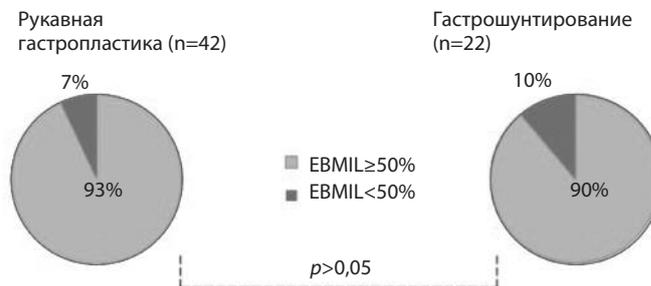
Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 48 лет (36–62 года). ИМТ пациентов до выполнения бариатрического вмешательства составил  $48,4 \text{ кг/м}^2$  (42,2–54,6), причем исходный ИМТ у мужчин был значимо выше, чем у женщин:  $51,5 \text{ кг/м}^2$  (47,4–58,9) и  $46,9 \text{ кг/м}^2$  (41,2–49,4) соответственно ( $p = 0,003$ ). Исходный уровень гликированного гемоглобина составлял 9,3% (8,3–11,2). Пациенты получали следующие сахароснижающие препараты: бигуаниды – 64 (100%) пациента, препараты сульфонилмочевины – 8 (12,5%) пациентов, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа – 16 (25,0%) пациентов, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – 12 (18,8%) пациентов, ингибиторы SGLT2 – 7 (10,9%) пациентов, препараты инсулина (вне зависимости от режима инсулинотерапии) – 12 (18,8%) пациентов. Статистически значимой разницы по возрасту, ИМТ, гликированному гемоглобину между пациентами в группе рукавной гастропластики и гастрощунтирования не выявлялось.

### Показатели динамики массы тела

При ретроспективном анализе индивидуальной послеоперационной весовой траектории для каждого пациента устанавливалась точка надир – время достижения минимальной послеоперационной массы тела. Согласно литературным данным, повышение массы тела в пределах 10% от выявленной в точке надир является физиологическим и характеризует собой фазу плато. Общее время достижения точки надир составило 14 мес (12–19 мес), значимой разницы между пациентами в группе рукавной гастропластики и гастрощунтирования не было. В связи с тем, что точка надир устанавливалась на основании ретроспективного анализа, не представлялось возмож-

Рис. 1. Эффективность рукавной гастропластики и гастрощунтирования у пациентов с морбидным ожирением и СД 2 [11].

Fig. 1. Effectiveness of sleeve gastrectomy and gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus.



Примечание. EBMIL (Excess BMI Loss, %) – процент потери избыточного ИМТ. EBMIL более 50% является критерием эффективности (успешности) БО [11]. В данном исследовании через 1 год после выполнения рукавной гастропластики и гастрощунтирования доля пациентов с эффективным снижением массы тела была сопоставима.

ным произвести лабораторные и инструментальные измерения. В точке надир оценивалась доля пациентов, потерявших более 50% от избыточного ИМТ (EBMIL, %). Статистически значимых различий между группами рукавной гастропластики и гастрощунтирования не было выявлено ( $\chi^2 = 0,576$ ;  $p = 0,448$ ), результаты представлены на рис. 1.

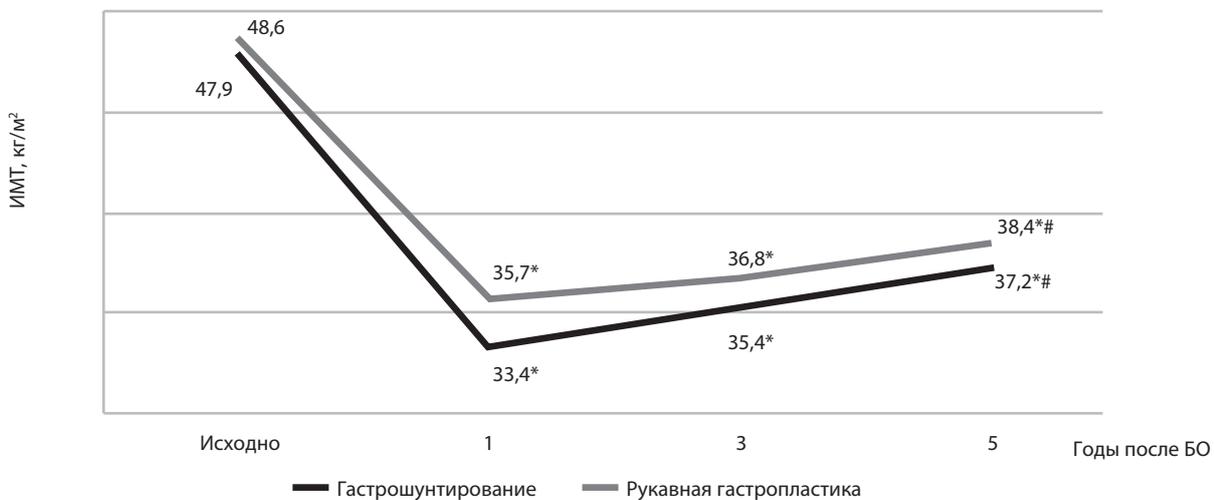
Через 1 год после выполнения бариатрического вмешательства все пациенты значимо снизили массу тела; ИМТ пациентов составил  $34,4 \text{ кг/м}^2$ , что значимо меньше исходных значений. Значимых различий по степени снижения ИМТ между пациентами после рукавной гастропластики и гастрощунтирования выявлено не было (рис. 2). Процент потери избыточного ИМТ (%EBMIL) после рукавной гастропластики составил 74,8% (67,1–85,0), после гастрощунтирования – 72,3% (64,2–81,8); статистически значимые различия не были выявлены. Поскольку большая часть пациентов через 1 год после БО еще продолжала снижать массу тела, оценивать ПНМТ было нецелесообразно.

Через 3 года после выполнения БО пациенты обследовались повторно: был оценен ИМТ, %EBMIL, а также ПНМТ по сравнению с минимальной послеоперационной массой тела. ИМТ был значимо меньше, чем исходно, и существенно не отличался от показателей первого года послеоперационного периода. Тем не менее средний ПНМТ составил 22,4% (12,9–34,1). Значимых различий по

Показатели динамики массы тела у пациентов с ожирением и СД 2 через 3 года после выполнения БО			
Time course of body weight in obese patients with type 2 diabetes mellitus 3 years after bariatric surgery			
	Рукавная гастропластика	Гастрощунтирование	p
Число пациентов, n	24	19	
Женщины	17	11	>0,05
ИМТ исходно, кг/м <sup>2</sup>	47,9 (40,6–51,4),	48,6 (41,2–52,6)	>0,05
ИМТ через 3 года, кг/м <sup>2</sup>	35,4 (32,7–38,1)	36,8 (33,2–39,4)	>0,05
p	<0,001	<0,001	
EBMIL, %	64,3	67,8	>0,05
ПНМТ, %	21,8 (12,6–28,8)	24,2 (13,0–31,8)	>0,05

Рис. 2. Динамика ИМТ у пациентов с морбидным ожирением и СД 2 в течение 5 лет после выполнения рукавной гастропластики и гастрошунтирования.

Fig. 2. Time course of BMI in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus in 5 years following sleeve gastrectomy and gastric bypass surgery.



\*Значимые различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями.

#Значимые различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями через 1 год после вмешательства.

\*significant differences ( $p < 0.05$ ) in comparison with baseline.

#significant differences ( $p < 0.05$ ) in comparison with indicators obtained 1 year after surgery.

ИМТ и степени его снижения, %ЕВМІІ и выраженности ПНМТ между пациентами после рукавной гастропластики и гастрошунтирования выявлено не было. Результаты представлены в таблице.

Через 5 лет после БО контакт был сохранен с 38 пациентами. Таким образом, к концу периода наблюдения в группе осталось 59,4% пациентов. Повторно оценивались ИМТ, %ЕВМІІ и выраженность ПНМТ. Было выявлено, что ИМТ пациентов значимо увеличился по сравнению с первым годом послеоперационного периода как в группе рукавной гастропластики, так и в группе гастрошунтирования, результаты представлены на рис. 2. Увеличение ИМТ косвенно отражает развитие ПНМТ после БО. ПНМТ составил 23,4% (18,0–31,6) в группе пациентов после рукавной гастропластики и 25,8% (20,4–32,6%) в группе пациентов после гастрошунтирования; различия не были статистически значимы. Доля пациентов с ПНМТ более 15% также была сопоставима: 12 (52,2%) из 23 пациентов после рукавной гастропластики и 9 (60,0%) из 15 пациентов после гастрошунтирования.

Как видно из рис. 2, ИМТ у пациентов в группе рукавной гастропластики и гастрошунтирования значимо не различался как исходно, так и в течение всего послеоперационного периода.

### Гликемический профиль и ремиссия сахарного диабета 2-го типа

В течение трех суток после выполнения БО пациентам в стационаре измеряли гликемию 1 раз в 4 ч. Пациенты не получали антигипергликемические препараты; схема введения инсулина короткого действия по требованию была модифицирована в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов после бариатрических вмешательств. В течение первых трех суток послеоперационно-

го периода эпизоды гипогликемии до 3,2 ммоль/л были зарегистрированы у 8 пациентов. Все эпизоды гипогликемии были купированы приемом раствора быстрых углеводов. Терапию препаратами сульфонилмочевины и прандиальное введение инсулина в послеоперационном периоде пациентам не возобновляли в связи с высоким риском гипогликемии. Доза метформина в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов после БО была уменьшена вдвое [11]. Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа были отменены в связи с тем, что выполнение бариатрических вмешательств приводит к возрастанию уровня эндогенного глюкагоноподобного пептида-1. В связи с пищевой депривацией пациентов после бариатрических вмешательств ингибиторы SGLT2 были также отменены. Таким образом, в течение первого года послеоперационного периода пациенты получали терапию бигуанидами в скорректированной дозировке; часть пациентов получила терапию базальным инсулином.

Гликированный гемоглобин у пациентов, получавших сахароснижающую терапию, через один год после БО снизился по сравнению с исходными показателями и составил 7,1% (6,3–8,7%); степень снижения гликированного гемоглобина не различалась между пациентами после рукавной гастропластики и гастрошунтирования. На третий год послеоперационного периода уровень гликированного гемоглобина был равен 6,6% (6,2–7,5), что значимо ниже исходных показателей. У пациентов с ПНМТ более 25% уровень гликированного гемоглобина был значимо выше, чем у пациентов с ПНМТ менее 15%: 7,0% (6,3–8,1) и 6,2% соответственно,  $p = 0,022$ . Через пять лет уровень гликированного гемоглобина не изменился и был равен 6,8% (5,7–8,3%), однако разница между пациентами с ПНМТ более 25% и менее 15% стала более

выраженной: 7,4% (6,3–8,9) и 5,6% (5,2–6,4) соответственно,  $p < 0,001$ .

В послеоперационном периоде некоторым пациентам ( $n=37$ ) отменили сахароснижающие препараты в связи с достижением нормогликемии и целевых значений гликированного гемоглобина. У большей части пациентов отмена сахароснижающей терапии произошла между 13 и 26 мес после БО. Через один год после отмены сахароснижающей терапии оценивали наступление ремиссии. Критериям полной ремиссии (уровень гликированного гемоглобина менее 6,0% и гликемия натощак менее 5,6 ммоль/л) соответствовали 16 пациентов из 37 (43,2%). Критериям частичной ремиссии (уровень гликированного гемоглобина менее 6,5% и гликемия натощак 5,6–6,9 ммоль/л) соответствовал 21 (56,8%) пациент из 37.

Вывод: рукавная гастропластика и гастрощунтирование имеют сопоставимую эффективность по снижению массы тела, ее удержанию и достижению ремиссии СД 2.

### Заключение

В данном исследовании не было выявлено различий в эффективности снижения массы тела: доля пациентов с

потерей избыточной массы тела %EBMIL более 50% была сопоставима после рукавной гастропластики и гастрощунтирования. Скорость снижения массы тела в послеоперационном периоде также не различалась. ИМТ в различные сроки послеоперационного периода у пациентов после рукавной гастропластики и гастрощунтирования не различался; выраженность ПНМТ была сопоставима. Достижение целевых показателей гликемии и гликированного гемоглобина не было ассоциировано с видом оперативного вмешательства. Необходимо отметить, что гастрощунтирование является технически более сложным вмешательством, приводящим к мальабсорбции и необходимости пожизненного приема витаминно-минеральных комплексов. В связи с отсутствием значимой клинической разницы в снижении и поддержании массы тела, а также динамике показателей гликемического профиля большей части пациентов с морбидным ожирением, вероятно, показано выполнение рукавной гастропластики.

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

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

### Литература / References

1. Poirier P, Giles TD, Bray GA. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898–918.
2. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR et al. Body-mass index and mortality among 1,46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211–9.
3. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamas H et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2013; 258 (4): 628–36.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018; 15 (1): 53–70.  
[Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu morbidnogo ozhireniia u vzroslykh. 3-i peresmotr (Lechenie morbidnogo ozhireniia u vzroslykh). *Ozhirenie i metabolizm*. 2018; 15 (1): 53–70 (in Russian).]
5. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes. Facts* 2013; 6 (5): 449–68. DOI: 10.1159/000355480
6. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2-го типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 9 (2): 3–10.  
[Dedov I.I., Iashkov Yu.I., Ershova E.V. Inkretiny i ikh vlianie na techenie sakharnogo diabeta 2-go tipa u patsientov s morbidnym ozhireniem posle bariatricheskikh operatsii. *Ozhirenie i metabolizm*. 2012; 9 (2): 3–10 (in Russian).]
7. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319 (3): 255–65. DOI: 10.1001/jama.2017.20897.
8. Lauti M, Kularatna M, Hill AG et al. Weight Regain Following Sleeve Gastrectomy – a Systematic Review. *Obes Surg* 2016; 26 (6): 1326–34. DOI: 10.1007/s11695-016-2152-x
9. Monaco-Ferreira DV, Leandro-Merhi VA. Weight Regain 10 Years After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2016; 27 (5): 1137–44. DOI: 10.1007/s11695-016-2426-3
10. Wang Y, Song YH, Chen J et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy for Super Super Obese and Super Obese: Systematic Review and Meta-analysis of Weight Results, Comorbidity Resolution. *Obes Surg* 2019; 29 (6): 1954–64. DOI: 10.1007/s11695-019-03817-4
11. Busetto L, Dicker D, Azran C. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts* 2017; 10 (6): 597–632. DOI: 10.1159/000481825.
12. Buse J, Caprio S, Cefalu W et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009; 32: 2133–5.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Волкова Анна Ральфовна** – д-р мед наук, проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: volkova@mail.ru ORCID: 0000-0002-5189-9365; eLibrary SPIN: 4007-1288

**Anna R. Volkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: volkova@mail.ru ORCID: 0000-0002-5189-9365; eLibrary SPIN: 4007-1288

**Семикова Галина Владимировна** – ассистент каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: Semikovagv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0791-4705; eLibrary SPIN: 4534-0974

**Galina V. Semikova** – Assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: Semikovagv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0791-4705; eLibrary SPIN: 4534-0974

**Мозгунова Валентина Сергеевна** – ассистент каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-0841-3438

**Valentina S. Mozgunova** – Assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-0841-3438

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

# Роль андрогенов в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа

Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина

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

## Аннотация

**Цель.** Обобщить современные данные о роли уровней андрогенов в развитии ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и кардиометаболического синдрома и выделить актуальные направления разработки эффективных терапевтических методов.

**Материалы и методы.** Обзор фундаментальных, клинических и экспериментальных данных проводился в базах данных научной литературы (PubMed) преимущественно с 2015 по 2020 г., посвященных роли гипогонадизма в развитии ожирения и СД 2 и терапевтическим возможностям назначения тестостеронзаместительной терапии.

**Результаты.** Существуют важные механизмы, влияющие на уровни андрогенов и риск развития кардиометаболического синдрома, в частности ожирения и СД 2. Андрогенный дефицит является самостоятельным фактором риска развития висцерального ожирения, инсулинорезистентности, ожирения и СД 2, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.

**Заключение.** Тестостерон может играть профилактическую роль в развитии абдоминального ожирения, метаболического синдрома и последующего СД 2. Весомая роль андрогенов в развитии кардиометаболических заболеваний диктует необходимость проведения крупных проспективных популяционных исследований тестостеронзаместительной терапии у пациентов с ожирением и СД 2.

**Ключевые слова:** андрогены, тестостерон, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипогонадизм, андрогенный дефицит.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль андрогенов в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 25–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0020

## The role of androgens in the development of obesity and type 2 diabetes

Tatiana Y. Demidova, Daria V. Skuridina

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

## Abstract

**Purpose.** To summarize current data on the role of androgen levels in the development of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic syndrome and highlight the current trends in the development of effective therapeutic methods.

**Materials and methods.** A review of fundamental, clinical and experimental data was carried out in the databases of scientific literature (PubMed) mainly from 2015 to 2020, dedicated to the role of hypogonadism in the development of obesity and type 2 diabetes mellitus and the therapeutic possibilities of prescribing testosterone replacement therapy.

**Results.** There are important mechanisms that affect androgen levels and the risk of developing cardiometabolic syndrome, in particular obesity and type 2 diabetes. Androgen deficiency is an independent risk factor for the development of visceral obesity, insulin resistance, obesity and type 2 diabetes, and increases the risk of cardiovascular disease and death.

**Conclusion.** Testosterone may play a preventive role in the development of abdominal obesity, metabolic syndrome and subsequent type 2 diabetes mellitus. The significant role of androgens in the development of cardiometabolic diseases dictates the need for large prospective population studies of testosterone replacement therapy in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** androgens, testosterone, obesity, type 2 diabetes mellitus, hypogonadism, androgen deficiency.

**For citation:** Demidova T.Y., Skuridina D.V. The role of androgens in the development of obesity and type 2 diabetes. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 25–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0020

## Гипогонадизм, как компонент кардиометаболического синдрома

Кардиометаболический синдром включает группу метаболических нарушений, которые повышают риск развития и прогрессирования таких социально-значимых заболеваний, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые атеросклеротические заболевания. Главными кардиометаболическими факторами риска являются артериальная гипертензия, инсулинорезистентность (ИР), абдоминальное ожирение, дислипидемия [1, 2]. При этом определение самого метаболического синдрома и его компонентов имеет некоторые отличия по версиям различных авторитетных организа-

ций. Наиболее часто в литературе приводят данные IDF (International Diabetes Federation, Международной диабетической федерации) от 2005 г., где понятие метаболического синдрома включает наличие абдоминального ожирения в сочетании хотя бы с двумя из следующих факторов [3]:

- Уровень триглицеридов – более 1,7 ммоль/л.
- Холестерин липопротеидов высокой плотности – менее 1,0 ммоль/л (для мужчин).
- Систолическое артериальное давление (АД) – более 130 мм рт. ст, диастолическое АД – более 85 мм рт. ст.
- Глюкоза плазмы крови натощак – более 100 мг/дл (5,6 ммоль/л).

По данным L. Jahangiry и соавт., распространенность метаболического синдрома составляет 17% среди людей старше 40 лет, 29,7% – среди людей от 40 до 49 лет, 37,5% – в возрасте от 50 до 59 лет и более 44% среди людей в возрасте 60 лет [4]. Согласно данным The National Health and Nutrition Examination Survey (Национального обследования состояния здоровья и питания в США) с 2001 по 2012 г., распространенность метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин увеличивалась с возрастом, что косвенно свидетельствует о роли возрастного андрогенного дефицита в развитии кардиометаболических нарушений [5]. Проспективные данные показали, что мужчины с низким уровнем тестостерона на 40% чаще умирают от ССЗ, и более того, стали появляться сообщения о защитной роли андрогенов для сердечно-сосудистой системы [6, 7]. Например, в ряде исследований высказано предположение, что снижение уровня андрогенов, связанное с гипогонадизмом или андрогенной депривационной терапией, повышает риск развития ССЗ [8], а тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) вызывает улучшение параметров работы сердечно-сосудистой системы [9, 10]. Но данные о влиянии ТЗТ на кардиометаболические риски противоречивы. В крупном метаанализе G. Corona и соавт. сообщается, что ТЗТ снижает смертность у пациентов с ССЗ. При этом 93 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (РКИ) показали нейтральное влияние ТЗТ на риск ССЗ [11]. Многими исследователями была продемонстрирована значительная потеря массы тела и улучшение метаболических параметров при длительной терапии инъекционным тестостероном [12].

Таким образом, и по настоящее время не стихает интерес к проблеме мужского гипогонадизма. В данном обзоре собраны последние данные о роли андрогенов, в частности тестостерона, в поддержании кардиометаболиче-

ского здоровья, и влиянии гипогонадизма на течение СД 2 и ожирения.

### Андрогенные рецепторы

Андрогенные рецепторы задействованы в формировании пола, вторичных половых признаков, реализации репродуктивной функции мужчин, формировании костной ткани, в работе кровеносной, иммунной и сердечно-сосудистой систем. Как известно, действие андрогенов реализуется не только через рецепторы на клеточной мембране, но и через ядерные рецепторы, оказывая влияние на транскрипцию целевых генов, а тем самым и на синтез белков, так называемая «геномная» передача сигнала (см. рисунок). При попадании в клетку тестостерон либо непосредственно сам связывается с рецептором, либо предварительно преобразуется в более активную форму – дигидротестостерон (под действием 5 $\alpha$ -редуктазы).

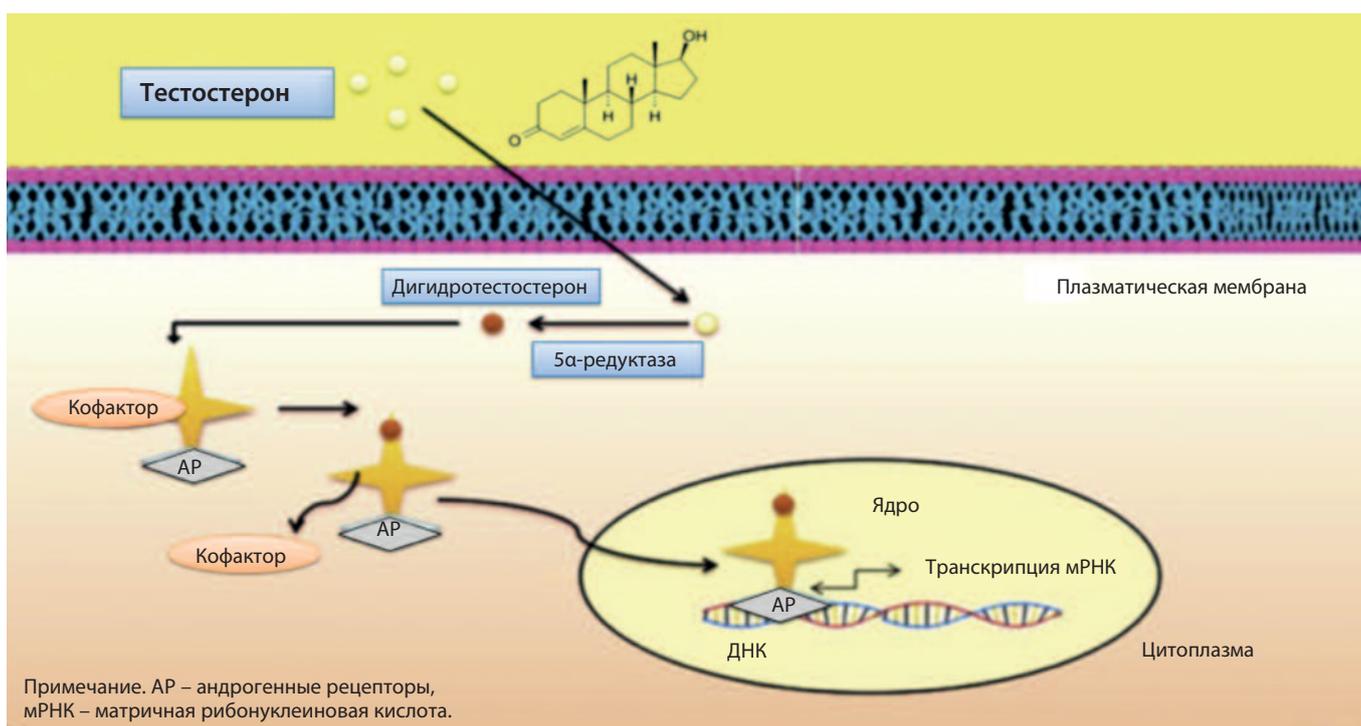
Андрогенный рецептор состоит из трех основных функциональных доменов:

- N-концевого домена регуляции транскрипции;
- ДНК-связывающего домена;
- лиганд-связывающего домена.

Связывание с рецептором сопровождается изменением конфигурации рецептора с последующим перемещением комплекса андроген/рецептор в ядро, где данный комплекс совместно с белками-корегуляторами активирует/или блокирует специфические последовательности ДНК. В конечном итоге это вызывает трансактивацию или подавление синтеза определенных белков.

Андрогены при помощи геномных и негеномных сигнальных путей принимают непосредственное участие в большинстве реакций, оказывающих влияние на метаболизмом глюкозы и липидов, регулируя синтез ряда ферментов, факторов ядерной транскрипции –  $\gamma$ -рецептор, активированный пролифератором пероксисом (PPARG),

Схема «геномной» передачи сигнала через андрогенные рецепторы [2].  
Model of "genomic" androgen receptor signaling [2].



X-рецептор печени  $\alpha$  (LXR-alpha, FOXO1). Также регулируют процессы пролиферации и дифференцировки адипоцитов и клеток эндотелия сосудов, участвуют в каскаде реакций воспаления, оказывают влияние на чувствительность гипоталамуса к лептину. Таким образом, андрогенные рецепторы имеют решающее значение для мужского метаболизма и регуляции энергетического баланса [2].

И на сегодняшний день сигнальные пути андрогенов рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени для предотвращения метаболических нарушений. Понимание структуры и функции лиганд-связывающего домена рецептора и его взаимодействия с белками-корегуляторами важны для разработки новых антагонистов и агонистов андрогенных рецепторов в отношении широкого спектра патологических состояний, среди которых и кардиометаболические заболевания.

### Гипогонадизм и кардиометаболические риски

Многими исследователями показано, что наличие гипогонадизма повышает риск развития кардиометаболических заболеваний. Поздний гипогонадизм ассоциирован с такими факторами риска, как абдоминальное ожирение, гипергликемия, дислипидемия. Недавний метаанализ, проведенный G. Corona и соавт., показал, что низкий уровень тестостерона у стареющих мужчин является самостоятельным фактором риска ССЗ [13]. Кроме того, многочисленные исследования демонстрируют, что нормальный уровень тестостерона крови и назначение ТЗТ мужчинам с гипогонадизмом снижают риск развития смерти и ССЗ у пожилых мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском [14–20]. Таким образом, назначение ТЗТ мужчинам с гипогонадизмом и ССЗ может рассматриваться как дополнительная мера профилактики развития острых сердечно-сосудистых событий наряду с контролем других факторов риска (АД, глюкозы крови, липиды) [21]. Одно из самых последних наблюдений (F. Saad и соавт.) мужчин с гипогонадизмом, получавших ТЗТ в течение длительного времени (до 12 лет), показало уменьшение кардиометаболических факторов риска, снижение смертности и риска развития ССЗ [22]. А значит можно говорить о том, что для достижения максимальной пользы лечение тестостероном следует проводить последовательно в течение длительного времени.

На фоне постоянного появления большого количества работ, показывающих позитивный эффект физиологического уровня тестостерона, в том числе достигаемого при заместительной терапии, на кардиометаболические риски у мужчин, существуют также работы, не усматривающие такой связи. Стоит отметить, что некоторые из этих работ имели проблемы с дизайном и статистикой. Так, например, R. Vigen и соавт. [23] сообщали о повышении частоты развития инфарктов миокарда, инсультов и смертей у мужчин, получавших препараты тестостерона, по сравнению с мужчинами, не получавшими лечения. Однако в этом исследовании использовалась непроверенная статистическая методология. В дальнейшем полученные данные были пересмотрены: процент нежелательных явлений у мужчин, получавших тестостерон, оказался вдвое ниже, по сравнению с мужчинами, не получавшими лечения. В итоге данная публикация была

отозвана. В другом исследовании W. Finkle и соавт. сообщалось о повышении частоты нефатальных инфарктов миокарда в течение 90 дней после назначения тестостерона по сравнению с предыдущими 12 мес. Тем не менее частота инфаркта миокарда после назначения препарата была низкой, контрольной группы не было, а возникшие методологические нарушения сделали результаты и этого исследования весьма сомнительными [24].

В недавнем обзоре G. Rastrelli и соавт. [25] обратили внимание, что метаанализ наблюдательных исследований продемонстрировал значительные улучшения почти по всем факторам риска (жировая масса, безжировая масса, масса тела, окружность талии, индекс массы тела, гликемия натощак, индекс НОМА-IR, липидный профиль, систолическое и диастолическое АД), а метаанализ РКИ не выявил влияния ТЗТ на массу тела, окружность талии, индекс массы тела, АД и липидный профиль [26, 27].

Возможно, разница в результатах обусловлена более тяжелой степенью гипогонадизма и более длительным периодом наблюдения в обсервационных исследованиях по сравнению с РКИ.

Таким образом, при анализе выводов из исследований необходимо уделять пристальное внимание их методологии и статистическому анализу.

В любом случае очевидно, что вопрос долгосрочного влияния заместительной терапии тестостероном на риск развития ССЗ является очень актуальным и его необходимо продолжать изучать в специально разработанных и более долгосрочных исследованиях.

Также перспективным на сегодняшний день представляется оценка эффективности и безопасности назначения низких доз тестостерона в сочетании с препаратами инкретинового ряда пациентам с гипогонадизмом и метаболическим синдромом [28].

### Гипогонадизм и абдоминальное ожирение

Очевидно, что даже при отсутствии других компонентов метаболического синдрома у людей с ожирением риск развития ССЗ выше, чем у лиц с нормальной массой тела [29]. А низкий уровень тестостерона может играть одну из ключевых ролей в развитии абдоминального ожирения, приводя к накоплению висцеральной жировой ткани по причине снижения тормозящих сигналов в адипогенезе и захвате липидов [30]. Еще доклинические исследования показали, что дефицит тестостерона снижает липолиз [31]. При этом связь между ожирением и гипогонадизмом является двунаправленной. В многочисленных исследованиях ожирение ассоциировано с низким уровнем тестостерона. Ожирение приводит к повышенному синтезу лептина и воспалительных цитокинов, а также ароматизации тестостерона в эстрадиол в периферической жировой ткани. Эстрадиол, лептин и провоспалительные цитокины оказывают ингибирующее влияние на выработку лютеинизирующего гормона гипофизом, что приводит к подавлению выработки тестостерона [32].

Соответственно, как нормализация массы тела может повысить уровень тестостерона, так и назначение ТЗТ при гипогонадизме у мужчин с ожирением может оказывать эффект снижения веса преимущественно за счет уменьшения висцеральной жировой ткани [33–35].

Кроме того, на сегодняшний день известно, что терапия тестостероном увеличивает мышечную массу тела [36].

Наблюдения показывают, что у пациентов с ожирением и снижением уровня общего тестостерона в сыворотке от 8 до 12 нмоль/л возникают клинические проявления гипогонадизма, а при снижении тестостерона ниже 8 нмоль/л усугубляется ИР и повышаются кардиометаболические риски [37]. Поэтому контроль уровня тестостерона у мужчин с ожирением для диагностики гипогонадизма и назначения при необходимости ТЗТ столь важен для предотвращения тяжелых неблагоприятных метаболических эффектов [38].

По данным D. Francosmano и соавт. ТЗТ тестостероном ундеcanoатом в течение 60 мес вызвала значительное снижение массы тела, уменьшение окружности талии и улучшение чувствительности к инсулину, липидного профиля, систолического и диастолического АД у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом [39].

Функциональный гипогонадизм, связанный с ожирением, можно контролировать с помощью диетотерапии и физических упражнений. Результаты испытаний, в которых приняли участие 567 пациентов, показали, что низкокалорийная диета приводит к достоверному повышению общего уровня тестостерона в конечной точке. Однако уровень повышения тестостерона не так высок. Метаанализ 13 опубликованных исследований продемонстрировал, что среднее снижение массы тела на 9,8% на фоне диетотерапии было связано с увеличением общего тестостерона всего на 2,0 нмоль/л. Метарегрессионный анализ показал, что каждые 5 кг снижения массы тела вызывают увеличение тестостерона на 1 нмоль/л [40].

Результаты бариатрической хирургии по нормализации уровня тестостерона более убедительны, чем только изменения образа жизни, что дает возможность рассматривать бариатрическое вмешательство как эффективный и быстрый способ нормализации тестостерона при ожирении [41, 42]. Значительное устойчивое увеличение общего и свободного тестостерона после бариатрической хирургии наблюдалось по сравнению с дооперационными значениями в 5 систематических метаанализах [39, 41, 43–45].

### Гипогонадизм и сахарный диабет 2-го типа

Одним из основных факторов, способствующих развитию СД 2 у пациентов мужского пола, является снижение уровня тестостерона, которое, как было показано, является маркером ИР и развития ССЗ [46, 47]. Метаанализ показал, что у мужчин с СД 2 значительно снижены уровни общего тестостерона и свободного тестостерона [48]. Риск СД 2 повышается у мужчин с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в сыворотке <40 нмоль/л и тестостерона <7 нмоль/л [46].

Существует множество механизмов взаимосвязи между низким уровнем тестостерона в сыворотке крови, СД 2, ИР и висцеральным ожирением [49]. ИР рассматривают как основной опосредующий фактор между низким уровнем свободного тестостерона и ГСПГ у мужчин и развитием СД 2, что подтвердило широко известное исследование TIMES2 [50, 51].

Многие клинические испытания с участием мужчин с гипогонадизмом и СД 2 показали, что ТЗТ уменьшает окружность талии, гликозилированный гемоглобин, глюкозу натощак и триглицериды [52–54]. Кроме того, тестостерон снижал ИР, способствуя липолизу и миогенезу. Представляет интерес, что резкая отмена тестостерона у пациентов с гипогонадизмом в течение 2 нед снижала чувствительность к инсулину без изменений в составе тела, что может указывать на прямое влияние тестостерона на ИР [55].

Тесную патогенетическую связь между гипогонадизмом и СД 2, а также возможность предотвращения перехода предиабета в СД 2 при коррекции имеющегося гипогонадизма подтверждают данные опубликованного в 2021 г. двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Так, длительное, в течение 2 лет, использование ТЗТ у гипогонадных мужчин на фоне изменения образа жизни лучше предотвращало развитие СД 2 по сравнению с плацебо [56].

У мужчин с СД 2 и низким общим уровнем тестостерона был отмечен более высокий риск смерти и сердечно-сосудистых событий вне зависимости от возраста [57], что в очередной раз позволяет рассматривать гипогонадизм как самостоятельный фактор риска развития кардиометаболических заболеваний [58, 59]. Описанные выше механизмы патогенетической связи и положительные метаболические эффекты ТЗТ при гипогонадизме подчеркивают крайнюю необходимость выявления и последующей коррекции данного состояния у мужчин. Это отражено во многих международных и Российских руководствах [60–63].

Для инициации ТЗТ международные и российские ассоциации рекомендуют использовать трансдермальные гелевые формы тестостерона. Это представляется максимально обоснованным с точки зрения безопасности, быстрой отмены при необходимости, удобства применения, контролируемости уровня тестостерона [60, 64, 65].

### Заключение

Нормальный уровень сывороточного тестостерона может играть профилактическую роль в развитии абдоминального ожирения, метаболического синдрома и последующего СД 2. Большинство современных исследований демонстрируют преимущества ТЗТ для лечения мужчин с андрогенным дефицитом и кардиометаболическими рисками, однако необходимо продолжение подобных широкомасштабных исследований для достоверного и окончательного доказательства позитивного влияния тестостерон-терапии на смертность от ССЗ.

Предположительно значимая роль дефицита андрогенов в развитии и прогрессировании кардиометаболических заболеваний диктует необходимость более детального изучения рецепторных механизмов действия андрогенов и проведения крупных проспективных популяционных исследований ТЗТ, особенно у пациентов с ожирением и СД 2.

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

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

## Литература / References

1. Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A et al. Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 545–57.
2. Kirlangic, Omer Faruk et al. The Effects of Androgens on Cardiometabolic Syndrome: Current Therapeutic Concepts. *Sexual Medicine* 2020; 8: 132–55. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.02.006
3. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama* 2002; 288: 2709–16.
4. Jahangiry L, Shojaezadeh D, Montazeri A et al. Healthrelated quality of life among people Participating in a metabolic syndrome E-screening program: a Web-based study. *Int J Prev Med* 2016; 7: 27.
5. Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007-2014. *Int J Cardiol* 2018; 259: 216–9.
6. Kato D, Tabuchi H, Uno S. Safety, efficacy, and Persistence of long-term Mirabegron treatment for overactive Bladder in the daily clinical setting: interim (1-year) report from a Japanese post-Marketing Surveillance study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 14–23.
7. Huang CK, Lee SO, Chang E et al. Androgen receptor (AR) in cardiovascular diseases. *J Endocrinol* 2016; 229: R1-R16.
8. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Мишугин С.В. Метаболические нарушения при андрогенной депривации: роль эндокринолога в управлении. *Терапия*. 2018; 5: 91–5. DOI: 10.18565/therapy.2018.5.91-95 [Demidova T.Yu., Gritskovich E.Yu., Mishugin S.V. Metabolicheskie narusheniia pri androgennoi deprivatsii: rol' endokrinologa v upravlenii. *Terapiia*. 2018; 5: 91–5. DOI: 10.18565/therapy.2018.5.91-95 (in Russian).]
9. Elsherbiny A, Tricomi M, Bhatt D et al. State-of-the-Art: a review of cardiovascular effects of testosterone replacement therapy in adult males. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 35.
10. Tsujimura A. The relationship between testosterone deficiency and men's health. *World J Mens Health* 2013; 31: 126–35.
11. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G et al. Testosterone and cardiovascular risk: meta-analysis of interventional studies. *J Sex Med* 2018; 15: 820–38.
12. Cunningham GR. Testosterone and metabolic syndrome. *Asian J Androl* 2015; 17: 192–6.
13. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G et al. Endogenous testosterone levels and cardiovascular risk: meta-analysis of observational studies. *J Sex Med* 2018; 15: 1260–71.
14. Anderson JL, May HT, Lappe DL et al. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an Integrated health care system. *Am J Cardiol* 2016; 117: 794–9.
15. Basaria S, Harman SM, Travison TG et al. Effects of testosterone administration for 3 Years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 570–81.
16. Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 491–9.
17. Gagliano-Juca T, Iclli TB, Pencina KM et al. Effects of testosterone replacement on Electrocardiographic parameters in men: findings from two randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1478–85.
18. Sharma R, Oni OA, Gupta K et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015; 36: 2706–15.
19. Traish AM, Haider A, Haider KS et al. Long-term testosterone therapy improves cardiometabolic function and reduces risk of cardiovascular disease in men with hypogonadism: a real-life observational registry study comparing treated and Untreated (control) groups. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22: 414–33.
20. Wallis CJ, Lo K, Lee Y et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 498–506.
21. Haider A, Yassin A, Haider KS et al. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 251–61.
22. Saad F, Caliber M, Doros G et al. Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality. *Aging Male* 2020; 23: 81–92.
23. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310: 1829–36.
24. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014; 9: e85805.
25. Rastrelli G, Filippi S, Sforza A et al. Metabolic syndrome in male hypogonadism. *Front Horm Res* 2018; 49: 131–55.
26. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E et al. Therapy OF endocrine disease: testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R99–R116.
27. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a metaanalysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 967–81.
28. Arinno A, Apaijai N, Kaewtep P et al. Combination of lowdose testosterone and vildagliptin confers cardioprotection in castrated obese rats. *J Endocrinol* 2019; 240: 467–81.
29. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016; 387: 957–67.
30. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93: 359–404.
31. Dubois V, Laurent MR, Jardi F et al. Androgen deficiency exacerbates high-fat diet-induced metabolic alterations in male mice. *Endocrinology* 2016; 157: 648–65.
32. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 602–12.
33. Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019; 14: 321–34.
34. Cheng J, Han B, Li Q et al. Testosterone: Relationships with metabolic disorders in men—an observational study from SPECT-China. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 4547658.
35. Gururani K, Jose J, George PV. Testosterone as a marker of coronary artery disease severity in middle aged males. *Indian Heart J* 2016; 68 (Suppl. 3): S16–S20.
36. Host C, Gormsen LC, Hougaard DM et al. Acute and shortterm chronic testosterone fluctuation effects on glucose homeostasis, insulin sensitivity, and adiponectin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1088-E1096.

37. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol* 2014; 220: R37–R55.
38. Carrageta DF, Oliveira PF, Alves MG et al. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obes Rev* 2019; 20:1148–58.
39. Francomano D, Lenzi A, Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 527470.
40. Corona G, Rastrelli G, Morelli A et al. Treatment of functional hypogonadism besides Pharmacological substitution. *World J Mens Health* 2020; 38 (3): 256–70. DOI: 10.5534/wjmh.190061
41. Di Vincenzo A, Busetto L, Vettor R et al. Obesity, male reproductive function and bariatric surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 769.
42. Lee Y, Dang JT, Switzer N et al. Impact of bariatric surgery on male sex hormones and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2019; 29: 334–46.
43. Corona G, Vignozzi L, Sforza A et al. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 418 (Pt. 2): 120–33.
44. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M et al. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 390–408.
45. Xu J, Wu Q, Zhang Y et al. Effect of bariatric surgery on male sexual function: a meta-analysis and systematic review. *Sex Med* 2019; 7: 270–81.
46. Liu X, Jiang J, Liu X et al. Association of serum testosterone with different classes of glucose metabolism and the mediation effect of obesity: the Henan Rural Cohort Study. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35: e3133.
47. O'Reilly MW, Glisic M, Kumarendran B et al. Serum testosterone, sex hormone-binding globulin and sex-specific risk of incident type 2 diabetes in a retrospective primary care cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 90: 145–54.
48. Zhang J, Li X, Cai Z et al. Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis. *Aging Male* 2019; 1–12.
49. Mohammed M, Al-Habori M, Abdullateef A et al. Impact of metabolic syndrome factors on testosterone and SHBG in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 4926789.
50. Souteiro P, Belo S, Oliveira SC et al. Insulin resistance and sex hormone-binding globulin are independently correlated with low free testosterone levels in obese males. *Andrologia* 2018; 50: e13035.
51. Jones TH, Arver S, Behre HM et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011; 34: 828–37.
52. Dimitriadis GK, Randeva HS, Aftab S et al. Metabolic phenotype of male obesity-related secondary hypogonadism pre-replacement and post-replacement therapy with intramuscular testosterone undecanoate therapy. *Endocrine* 2018; 60: 175–84.
53. Wittert G, Atlantis E, Allan C et al. Testosterone therapy to prevent type 2 diabetes mellitus in at-risk men (T4DM): design and implementation of a double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21 (4): 772–80. DOI: org/10.1111/dom.13601
54. Yassin A, Haider A, Haider KS et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from Prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study. *Diabetes Care* 2019; 42: 1104–11.
55. Yialamas MA, Dwyer AA, Hanley E et al. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4254–9.
56. Wittert G, Bracken K et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9 (1): 32–45. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30367-3
57. Ramachandran S, Hackett GI, Strange RC. Sex hormone binding globulin: a review of its interactions with testosterone and age, and its impact on mortality in men with type 2 diabetes. *Sex Med Rev* 2019; 7: 669–78.
58. Malipatil NS, Yadegarfar G, Lunt M et al. Male hypogonadism: 14-year prospective outcome in 550 men with type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* 2019; 2: e00064.
59. Corona G, Monami M, Rastrelli G et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011; 8: 272–83.
60. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (4). [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu defitsita testosterona (gipogonadizma) u muzhchin s sakharnym diabetom. Ozhirenie i metabolizm. 2017; 14 (4) (in Russian).]
61. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). Diabetes mellitus. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
62. [http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/28\\_2](http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/28_2)
63. Salter CA, Mulhall JP. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. *BJU Int* 2019; 124 (5): 722–29. DOI: 10.1111/bju.14899.
64. Salonia A (Chair), Bettocchi C, Carvalho J et al. Male Hypogonadism. *EUA*, 2021. <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health>
65. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* 2020; 00: 1–18. DOI: 10.1111/andr.12770

## 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; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623  
**Tatiana Y. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Скуридина Дарья Викторовна** – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: shurpesha@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6899-4457

**Daria V. Skuridina** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: shurpesha@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6899-4457

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

# Роль самоконтроля гликемии у беременных с гестационным сахарным диабетом

Г.А. Батрак<sup>1</sup>, А.И. Малышкина<sup>1,2</sup>, Н.В. Батрак<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия  
gbatrak@mail.ru

## Аннотация

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета (СД). Декомпенсация ГСД нередко может явиться причиной перинатальной смертности. При ГСД чаще развивается преэклампсия и эклампсия, что требует экстренного родоразрешения путем кесарева сечения. Современный подход к управлению ГСД включает необходимость обязательного проведения самоконтроля глюкозы крови. Достижение целевых значений глюкозы невозможно без мониторинга гликемии самой беременной в домашних условиях. Контроль гликемии во время беременности должен быть точным, простым и удобным, позволяя беременной самостоятельно корректировать инсулинотерапию ГСД. Одним из главных аспектов самоконтроля глюкозы крови является выбор глюкометра. С точки зрения врача, наиболее важным критерием для выбора глюкометра является соответствие стандартам точности, а с точки зрения пациента – удобство и простота использования. Благодаря совершенствованию технологий возрастает точность измерений глюкозы крови, упрощается процедура самоконтроля гликемии, что приводит к повышению приверженности лечению и эффективности проводимой терапии. Достижение и поддержание целевого уровня гликемии невозможны без активного и полноценного участия самой пациентки с ГСД, самоконтроля глюкозы крови с помощью точного и удобного для пациента глюкометра.

**Ключевые слова:** самоконтроль гликемии, глюкометр, гестационный сахарный диабет.

**Для цитирования:** Батрак Г.А., Малышкина А.И., Батрак Н.В. Роль самоконтроля гликемии у беременных с гестационным сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 31–36. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0021

## Role of blood glucose self-monitoring in pregnant women with gestational diabetes mellitus

Galina A. Batrak<sup>1</sup>, Anna I. Malyschkina<sup>1,2</sup>, Nataliya V. Batrak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

<sup>2</sup>Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia  
gbatrak@mail.ru

## Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a condition characterized by hyperglycemia first recognized during pregnancy, which does not meet the criteria of manifest diabetes mellitus (DM). Decompensated GDM could often cause perinatal mortality. GDM is associated with higher rate of preeclampsia and eclampsia, which require emergency caesarean section. Contemporary approach to GDM management includes the need for mandatory self-monitoring of blood glucose. Target blood glucose range cannot be achieved without self blood glucose monitoring done by pregnant woman at home. Glycemic control during pregnancy should be accurate, simple and user-friendly, allowing the pregnant woman to adjust insulin therapy for GDM by herself. One of the major aspects of blood glucose self-monitoring is choosing a blood glucose meter. From the physician's perspective, the most important criterion for blood glucose meter selection is compliance with accuracy standards, and from the patient's perspective, the most important criteria are user friendliness, and simplicity of use. Blood glucose level measurement accuracy is improved, and self-monitoring of blood glucose becomes easier due to technical improvements. These result in improved adherence to treatment and higher therapy effectiveness. Achieving and maintaining glycemic targets are impossible without active and meaningful participation of the patient with GDM, as well as without self-monitoring of blood glucose with precise and user-friendly blood glucose meter.

**Key words:** self-monitoring of blood glucose, blood glucose meter, gestational diabetes mellitus.

**For citation:** Batrak G.A., Malyschkina A.I., Batrak N.V. Role of blood glucose self-monitoring in pregnant women with gestational diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 31–36. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0021

## Введение

Для Российской Федерации, как и для всех стран мирового сообщества, характерны высокие темпы роста заболеваемости СД, прежде всего СД 2-го типа (СД 2). Хроническая гипергликемия при СД способствует повреждению, дисфункции и развитию недостаточности различных органов: глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1, 2]. Гестационный сахарный диабет (ГСД) яв-

ляется одним из основных факторов риска развития СД 2 у женщин. ГСД – гипергликемия во время беременности, не соответствующая критериям манифестного СД. В России распространенность ГСД составляет 8–9%, в мире – до 10–37,7%, причем наблюдается явная тенденция к росту заболеваемости [3]. По данным атласа Международной диабетической федерации, в 2019 г. распространенность гипергликемии у беременных составила около

15,8%, из них 83,6% случаев были связаны с ГСД [4]. Гипергликемия во время беременности способствует развитию диабетических фетопатий и перинатальной смертности. Результаты многоцентрового исследования НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности) продемонстрировали взаимосвязь между уровнем гликемии у матери и неблагоприятными исходами беременности как для матери, так и для плода [5]. Другие исследования показали более высокий риск ожирения в течение жизни и развитие СД 2 у потомства во взрослом возрасте независимо от рисков, связанных с ожирением и генетической предрасположенностью [6, 7].

Достижение целевых значений глюкозы во время беременности играет основную роль в профилактике осложненных беременности и родов как у матери, так и у ребенка.

### **Роль инсулинорезистентности в развитии гестационного сахарного диабета**

В развитии СД участвуют несколько патогенетических процессов – от аутоиммунного повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с развитием в последующем абсолютного дефицита инсулина до нарушений, вызывающих развитие резистентности периферических органов-мишеней к действию инсулина. Преимущественная инсулинорезистентность и относительная инсулиновая недостаточность характерна для развития СД 2 [8].

При беременности развивается физиологическая инсулинорезистентность.

Инсулинорезистентность, постепенно нарастающая по мере созревания плаценты, играет основную роль в развитии нарушения углеводного обмена во время беременности. Фетоплацентарные гормоны (плацентарный лактоген и прогестерон) и гормоны матери (кортизол, эстрогены, пролактин) являются контринсулярными, их концентрация возрастает в крови с увеличением срока беременности. Процесс развития инсулинорезистентности компенсируется повышением продукции инсулина матери. Инсулинорезистентность усугубляется увеличением калорийности пищи во время беременности, снижением физической активности и прибавкой массы тела.

При наличии эндогенных факторов (наследственная предрасположенность к СД 2, ожирение, синдром поликистозных яичников, многоплодие) секреция инсулина становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, что и приводит к появлению гипергликемии [9]. Примерно у 10–31% беременных с ГСД выявлены аутоантитела к инсулину, островковым клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе и антитела к поверхности островковых клеток.

### **Диабетическая фетопатия**

Диабетическая фетопатия – заболевания плода и новорожденных, матери которых страдают СД, характеризующиеся полисистемным поражением, метаболическими и эндокринными дисфункциями. Декомпенсация ГСД может быть причиной перинатальной смертности, способствовать развитию преэклампсии и эклампсии.

УЗ-признаки диабетической фетопатии: диаметр живота плода не менее 75-го перцентиля, гепатоспленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двухконтурность головки плода, отек и утолщение подкожно-жирового слоя, утолщение шейной складки.

### **Клиническая картина заболевания**

ГСД не проявляется специфической клинической картиной, характерной для СД 1 или СД 2. Симптомы гипергликемии могут расцениваться как проявления беременности. Необходимо проводить лабораторный скрининг у всех беременных [10].

Исследование НАРО, проведенное в 2000–2006 гг., показало, что используемые в то время критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), принятые в 1999 г., для диагностики ГСД требуют пересмотра [11, 12]. Так, среди наблюдаемых женщин неблагоприятные исходы беременности прямо пропорционально возрастали, начиная со значительно более низкого уровня гликемии, чем принятый в то время в качестве критерия ГСД. В 2008 г. в г. Пасадене (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) были предложены для обсуждения новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования НАРО [13]. В течение 2010–2011 гг. ряд развитых стран (США, Япония, Германия, Израиль и др.) самостоятельно приняли эти новые критерии. В 2012 г. на основании согласованного мнения экспертов Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации акушеров-гинекологов был принят Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [10]. В 2013 г. ВОЗ также были пересмотрены и приняты новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования НАРО [14].

Для уточнения диагноза ГСД исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Не допускается определение глюкозы в сыворотке крови или цельной капиллярной крови. Определение глюкозы венозной плазмы проводится только в лаборатории на биохимических анализаторах, либо на анализаторах глюкозы после предварительного голодания в течение не менее 8 ч и не более 14 ч. Забор крови производится в холодную вакуумную пробирку, содержащую консерванты фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови) как ингибитор энзимов для предотвращения спонтанного гликолиза и EDTA или цитрат натрия как антикоагулянты. Пробирка помещается в лед. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 мин) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится во вторичную пробирку. В этой биологической жидкости (венозная плазма) и производится определение уровня глюкозы. Использование капиллярной крови является нецелесообразным. В данном случае для постановки диагноза портативные глюкометры не используются. Достаточно одного аномального значения гликемии в венозной плазме на любом сроке беременности

для уточнения диагноза ГСД. Для установления диагноза по результатам теста толерантности к глюкозе достаточно одного аномального значения из трех, соответствующего критериям диагностики ГСД. Всем женщинам, у которых не выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, на 24–28 нед проводится пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы (табл. 1). Не рекомендуется использовать значения гликозилированного гемоглобина для диагностики ГСД [15].

### Лечение

В настоящее время рекомендуется использовать междисциплинарный подход (акушер-гинеколог, терапевт/эндокринолог/врач общей практики) к ведению и лечению беременных с ГСД для снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [16, 17].

После постановки диагноза ГСД рекомендуется соблюдение диеты, умеренная физическая активность и мониторинг уровня глюкозы капиллярной крови. Беременным с ГСД рекомендуется ограничение калорийности суточного рациона, снижение употребления легкоусвояемых углеводов, контроль прибавки массы тела. Доля углеводов в суточном рационе составляет 38–55%, белков – 20–25%, жиров – до 30% суточной калорийности пищи. Равномерное распределение пищи на 4–6 приемов. Для предупреждения «голодного кетоза» рекомендуется питание с достаточным количеством углеводов (в среднем 175 г углеводов в сутки). При появлении кетонурии рекомендуется дополнительный прием углеводов (12–15 г) перед сном или в ночное время. Употребление углеводов с высоким гликемическим индексом исключается. Пациентки с ГСД должны соблюдать умеренную физическую нагрузку (ходьба не менее 150 мин в неделю, плавание в бассейне). Физические нагрузки не должны приводить к повышению артериального давления и тонуусу матки.

Таблетированные сахароснижающие препараты при ГСД не разрешены.

Необходимым является проведение регулярного самоконтроля беременной с ГСД с помощью портативного глюкометра. При невозможности достижения целевых показателей гликемии (два нецелевых значения гликемии и более при соблюдении рекомендаций по диетотерапии) в течение 1–2 нед самостоятельного контроля назначается инсулинотерапия. Также инсулинотерапия назначается при наличии признаков диабетической фетопатии по данным ультразвукового исследования, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии. При наличии диабетической фетопатии рекомендуется незамедлительная коррекция диеты и назначение препрандиального инсулина. Многоводие (в случае исключения других причин многоводия) также является показанием для назначения инсулинотерапии. При беременности разрешено использование препаратов инсулина короткого и средней продолжительности действия, аналогов ультракороткого (лизпро, аспарт) и длительного (детемир, гларгин 100 ЕД/мл) действия.

Запрещается во время беременности использование биоподобных инсулиновых препаратов, не прошедших полной процедуры регистрации лекарственных средств и дорегистрационных клинических испытаний у беременных. Все инсулиновые препараты назначаются беременным с обязательным указанием торгового наименования. Инсулинотерапия ГСД проводится с обязательным проведением беременной самоконтроля глюкозы крови.

### Ведение родов при ГСД

Беременным с ГСД показана плановая госпитализация в стационар, срок и метод родоразрешения определяются акушерскими показаниями.

ГСД не является показанием для досрочного родоразрешения или операции кесарева сечения. Показания к проведению кесарева сечения являются общепринятыми в акушерстве, но они расширяются при наличии у плода диабетической фетопатии.

### Показания для госпитализации

Плановая и экстренная госпитализация беременных с ГСД в акушерский стационар осуществляется по общепринятым в акушерстве показаниям. При наличии акушерских осложнений матери и/или плода у беременных с ГСД плановая госпитализация проводится не позднее 38 нед в акушерский стационар 3-го уровня для определения оптимального срока и метода родоразрешения. При отсутствии акушерских осложнений матери и/или плода у беременных с ГСД плановая госпитализация проводится не позднее 40 нед в акушерский стационар 2–3-го уровня для профилактики материнских и перинатальных осложнений при родоразрешении (при отсутствии самопроизвольного развития родовой деятельности в более ранние сроки).

Материнские осложнения: преэклампсия, артериальная гипертензия во время беременности, протеинурия, вызванная беременностью, многоводие.

Осложнения плода: диабетическая фетопатия, макросомия, дистресс плода, задержка роста плода.

### Ведение пациенток с ГСД после родов

Инсулинотерапия после родов при ГСД отменяется, через 4–12 нед проводится реклассификация заболевания для оценки степени нарушения углеводного обмена. Лечение ожирения, соблюдение диеты для снижения массы тела – наиболее важный метод профилактики ГСД при последующей беременности. Последующие беременности у женщины с ГСД в анамнезе должны планироваться.

Необходимо информировать педиатров о контроле за состоянием углеводного обмена и профилактике СД 2 у ребенка, у матери которого во время беременности диагностирован ГСД.

### Профилактика и диспансерное наблюдение после беременности женщин с ГСД

При наличии избыточной массы тела и ожирения рекомендуется модификация образа жизни (коррекция

**Таблица 1. Пороговые значения уровня глюкозы в венозной плазме для диагностики ГСД**  
 Table 1. Threshold venous plasma glucose levels for diagnosis of gestational diabetes mellitus

<b>ГСД, выявленный при первичном обращении в женскую консультацию</b>	
Уровень глюкозы в венозной плазме	ммоль/л
Натощак	≥5,1, но <7,0
<b>ГСД, выявленный при ПГТТ с 75 г глюкозы</b>	
Уровень глюкозы в венозной плазме	ммоль/л
Через 1 ч	≥10,0
Через 2 ч	≥8,5<11,1

питания и физической активности) у женщин высокого риска по развитию СД 2 для профилактики развития СД 2 в будущем. Необходимо продолжение наблюдения эндокринологом пациенток, перенесших ГСД, для профилактики развития СД 2. На этапе планирования беременности всем женщинам, имеющим факторы риска СД 2, необходимо провести стандартное обследование для выявления прегестационного СД, а также рекомендовать модификацию образа жизни.

### Самоконтроль глюкозы крови

Мониторинг уровня глюкозы в домашних условиях является методом самостоятельного контроля при ГСД.

**Частота проведения самоконтроля.** Рекомендуется проведение ежедневного самоконтроля гликемии до конца беременности всем беременным женщинам с ГСД для оценки компенсации углеводного обмена [18–22]. При ГСД необходимо проводить ежедневный самоконтроль гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров), калиброванных по плазме: натощак, через 1 ч от начала основных приемов пищи, если пациентка находится на диетотерапии [19]. Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности [27]. При назначении инсулинотерапии – ежедневный самоконтроль гликемии: 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 часов [20, 23–26]. Дневник наблюдения представляется врачу на каждом визите и включает результаты определения артериального давления, гликемии натощак и через 1 ч от начала основных приемов пищи, шевелений плода, массы тела и прочих показателей.

Целевые показатели самостоятельного контроля при ГСД представлены в табл. 2.

### Выбор глюкометра для самоконтроля глюкозы крови у беременной

Современные подходы к управлению ГСД включают обязательное проведение самоконтроля глюкозы крови с помощью глюкометра. Он должен быть точным, простым и удобным. Важным моментом при организации самоконтроля глюкозы является правильный выбор глю-

**Таблица 2. Целевые показатели самостоятельного контроля при ГСД**  
 Table 2. Target ranges for self-management of gestational diabetes mellitus

Показатель	Целевой уровень
Глюкоза	Результат, калиброванный по плазме
Натощак	<5,1 ммоль/л
Перед едой	<5,1 ммоль/л
Перед сном	<5,1 ммоль/л
В 3:00	<5,1 ммоль/л
Через 1 ч после еды	<7,0 ммоль/л
Гипогликемии	Нет
Кетоновые тела в моче	Нет
АД	<130/80 мм рт. ст.

кометра – это позволяет снизить вероятность ошибок, совершаемых в том числе и при неправильной установке кода тест-полосок. Достижение целевого уровня гликемии во многом зависит от точности в работе глюкометра – так, из-за неточных измерений уровня глюкозы крови может быть неправильно подобрана доза инсулина, возникает риск гипо- и гипергликемических состояний.

**Точность при более жестком диапазоне отклонений.** Сегодня в распоряжении специалистов и пациентов имеется современный глюкометр Контур Плюс Уан, который обеспечивает точность при более жестком диапазоне отклонений, чем требуют современные стандарты точности ISO 15197:2013, с 95% результатов в пределах ±0,52 ммоль/л или ±9,4% (в сравнении с результатами YSI-анализатора). 99,8% результатов глюкометра Контур Плюс Уан попадают в Зону А Согласительной Решетки Ошибок.

**Показания глюкометра Контур Плюс Уан корректируются с учетом уровня гематокрита.** Данная функция дает возможность получать высокую точность результатов при широком диапазоне гематокрита (0–70%), что важно при сопутствующих заболеваниях, приводящих к изменению гематокрита.

**Технология глюкометра Контур Плюс Уан «Без кодирования»:** устраняет риск неточных результатов, связанных с неправильным кодированием. Данная функция является удобной для применения, в том числе у беременных.

**Технология глюкометра Контур Плюс Уан «Второй шанс»** позволяет пациентам повторно измерить уровень глюкозы в крови при помощи той же полоски, если первого образца крови недостаточно. Можно дополнительно нанести каплю крови в течение 60 с.

**Умная подсветка глюкометра Контур Плюс Уан** имеет три цвета и демонстрирует, находится ли показание гликемии в пределах, выше или ниже целевого значения, что дает возможность мгновенно оценить результат.

**Синхронизация с мобильным Приложением Contour™ Diabetes (Контур Диабитис).** Глюкометр Контур Плюс Уан имеет дополнительные возможности. Он автоматически синхронизирован с мобильным Приложением Contour™ Diabetes, которое позволяет пациентам анали-

зировать показатели глюкозы крови в течение суток, при различных жизненных ситуациях, натощак и после приема пищи, фиксировать примечания, информацию о принятой пище, хлебных единицах, дозах инсулина, физической активности, рассчитывать среднее значение гликемии за период: 7, 14, 30 и 90 дней.

**Функция отчета глюкометра Контур Плюс Уан.** С помощью функции отчетов пациент может предоставлять врачу в электронном виде достоверную информацию, которая синхронизируется из Приложения Contour™ Diabetes. Это дает возможность эндокринологу получать подробную информацию о мониторинге гликемии при ГСД, выяснить причины изменения уровня глюкозы крови.

## Заключение

Профилактика развития осложнений беременности и родов как у женщины с ГСД, так и у ребенка в первую очередь включает достижение и поддержание целевого уровня гликемии на всем протяжении беременности, что является невозможным без проведения ежедневного самоконтроля гликемии.

Самоконтроль глюкозы крови у беременных с ГСД должен проводиться с помощью современных, точных и простых в применении портативных глюкометров.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература / References

1. Батрак Г.А., Бродовская А.Н., Мясоедова С.Е. Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 55–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190631 [Batrak G.A., Miasoedova S.E., Brodovskaia A.N. The role of glycemia self-control in decrease of the risk of diabetic micro- and macroangiopathies. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 55–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190631 (in Russian).]
2. Бродовская А.Н., Батрак Г.А. Взаимосвязь вариабельности гликемии и поражения почек у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2018; 23 (2): 48–9. [Brodovskaia A.N., Batrak G.A. Vzaimosv'iaz' variabel'nosti glikemii i porazheniia почек u bol'nykh s vpervye vyjavlennym sakharnym diabetom 2-go tipa. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2018; 23 (2): 48–9 (in Russian).]
3. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoie izdanie. Ed. I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
4. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
5. Metzger BE et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358 (19): 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943
6. Fetita L-S et al. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (10): 3718–24. DOI: 10.1210/jc.2006-0624
7. Lowe WL et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 2019; 42 (3): 372–80.
8. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. [Oslozhneniia sakharnogo diabeta: lechenie i profilaktika. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2017 (in Russian).]
9. Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Savel'eva G.M. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Ed. G.M. Savel'eva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinskii. 2nd ed., reprint and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (Russian).]
10. Дедов И.И., Краснополский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. *Сахарный диабет*. 2012; 15 (4): 4–10. [Dedov I.I., Krasnopol'skii V.I., Sukhikh G.T. Rossiiskii natsional'nyi konsensus. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nabludenie. *Sakharnyi diabet*. 2012; 15 (4): 4–10 (in Russian).]
11. Metzger B, Oats J, Coustan D. *Hod Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection & diagnosis of GDM. 5th International simposium on Diabetes and pregnancy. Italy (Sorrento), 2009.*
12. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization, 1999.
13. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes care* 2010; 33 (3): 676–82.
14. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva: World Health Organization, 2013.
15. Hanna FW et al. Diagnosing gestational diabetes mellitus: implications of recent changes in diagnostic criteria and role of glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>). *Clinical Medicine* 2017; 17 (2): 108.
16. Kintiraki E, Goulis DG. Gestational diabetes mellitus: Multi-disciplinary treatment approaches. *Metabolism* 2018; 86: 91–101.
17. Сворцова М.В. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. №1130н. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». [Skvortsova M.V. Prikaz Ministerstva zdavoookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 20 oktiabria 2020 g. №1130n. Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya". (in Russian).]
18. Mendez-Figueroa H et al. Comparing daily versus less frequent blood glucose monitoring in patients with mild gestational diabetes. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2013; 26 (13): 1268–72.
19. Hawkins JS et al. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstetrics Gynecol* 2009; 113 (6): 1307–12.
20. De Veciana M et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med* 1995; 333 (19): 1237–41.
21. Mendez-Figueroa H et al. Gestational diabetes mellitus and frequency of blood glucose monitoring: a randomized controlled trial. *Obstetrics Gynecol* 2017; 130 (1): 163–70.
22. Laird J, McFarland KF. Fasting blood glucose levels and initiation of insulin therapy in gestational diabetes. *Endocr Pract* 1996; 2 (5): 330–2.
23. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). *Сахарный диабет*. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM22S1

- [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). Diabetes mellitus. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
24. Moses G, Luca M, Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Austral NZ J Obstet Gynecol* 1999; 39 (4): 457–60.
  25. Sivan E et al. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (3): 604–7.
  26. Weisz B et al. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol* 2005; 25 (4): 241–2.
  27. ГОСТ Р ИСО 15197-2015 Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. <http://docs.cntd.ru/document/1200120137> [GOST R ISO 15197-2015 In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. <http://docs.cntd.ru/document/1200120137> (in Russian).]
  28. Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. М., 2020. [Klinicheskie rekomendatsii. Gestatsionnyi sakharnyi diabet. Diagnostika, lechenie, akusherskaia taktika, poslerodovoe nabludenie. Moscow, 2020 (in Russian).]

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

**Батрак Галина Алексеевна** – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. терапии и эндокринологии, ИПО ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия». E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

**Galina A. Batrak** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Ivanovo State Medical Academy. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

**Мальшикина Анна Ивановна** – д-р мед. наук, проф., директор, ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова»; зав. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия». ORCID: 0000-0002-2403-4112

**Anna I. Malyshkina** – D. Sci. (Med.), Prof., Director, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov; Head of the department, Ivanovo State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-2403-4112

**Батрак Наталия Владимировна** – канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»; врач, ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова». ORCID: 0000-0002-5230-9961

**Nataliya V. Batrak** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical Academy; Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov. ORCID: 0000-0002-5230-9961

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

# Вакцины против COVID-19: реферат

## Аннотация

Последовательность генома вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) была опубликована 11 января 2020 г. Вскоре после этого был запущен ряд исследований и совместных проектов между учеными и биофармацевтическими компаниями. В данной статье приведен обзор вакцин против COVID-19, одобренных для использования в чрезвычайных ситуациях в США, а также вакцин, которые проходят III фазу клинических исследований по всему миру.

**Ключевые слова:** вакцины, COVID-19, характеристика вакцин, BNT-162b2, mRNA-1273, Ad26.COV2.S

**Для цитирования:** Вакцины против COVID-19: реферат. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 37–44. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0022

## COVID-19 Vaccines

### Abstract

The genetic sequence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was published on January 11, 2020, and the rapid emergence of research and collaboration among scientists and biopharmaceutical manufacturers followed. The paper provides an overview of vaccines approved for emergency use in the United States, as well as of vaccines being in phase 3 clinical trials globally.

**Keywords:** vaccines, COVID-19, vaccine characteristics, BNT-162b2, mRNA-1273, Ad26.COV2.S

**For citation:** COVID-19 Vaccines. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 37–44. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0022

Для исследования и изготовления вакцин используются различные методы. По состоянию на 6 апреля 2021 г. на веб-сайте для отслеживания вакцин против коронавируса газеты New York Times (The New York Times Coronavirus Vaccine Tracker) приведен перечень из трех вакцин, одобренных для использования в чрезвычайных ситуациях в США. Еще несколько вакцин одобрены для полноценного применения (за пределами США), а 22 вакцины проходят III фазу клинических исследований по всему миру [1]. Кроме того, ведутся исследования ряда противовирусных препаратов и средств иммунотерапии, предназначенных для лечения коронавирусной инфекции COVID-19.

Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выдало разрешение на экстренное применение (EUA) трех вакцин против SARS-CoV-2 начиная с декабря 2020 г. Две из них, BNT-162b2 (Pfizer) и mRNA-1273 (Moderna), представляют собой мРНК-вакцины, а третья, Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson), является векторной. Остальные вакцины проходят или готовятся пройти III фазу клинических исследований.

Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices) опубликовал этическое руководство по первоначальному распределению вакцин [2], приняты меры по расширению охвата населения вакцинацией.

### Характеристики вакцин

Помимо сложности определения наиболее эффективной вакцины-кандидата большое значение имеет процесс производства вакцины, позволяющий удовлетворить спрос во всем мире. Другими факторами, затрудняющими распределение вакцин, являются требуемые условия хранения (например, заморозка или охлаждение) и количество инъекций, необходимое для формирования оптимального иммунного ответа. Существует

несколько технологических платформ для разработки вакцин (в том числе ДНК-вакцин, РНК-вакцин, инактивированных, векторных и субъединичных вакцин). Характеристики вакцины (в том числе требуемое количество доз, скорость разработки, масштабируемость) зависят от типа используемой технологической платформы [3–5].

Некоторые платформы уже применяли для разработки других вакцин, часть платформ разработаны недавно. Например, мРНК-вакцины против гриппа, бешенства и вируса Зика ранее были протестированы на животных [6].

Примеры преимуществ и недостатков различных технологических платформ для разработки вакцин представлены в табл. 1 [4–6].

### Вакцины, находящиеся на поздних стадиях разработки

По состоянию на 6 апреля 2021 г. FDA выдало разрешение на экстренное применение трех вакцин. Остальные вакцины находятся на этапе подготовки к получению разрешения на экстренное применение или на последних стадиях клинических исследований. В США разрешено экстренное применение следующих вакцин:

- 27 февраля 2021 г. FDA выдало компании Johnson & Johnson разрешение на экстренное применение однодозовой вакцины Ad26.COV2.S.
- 18 декабря 2020 г. FDA выдало разрешение на экстренное применение вакцины mRNA-1273 против SARS-CoV-2 у лиц старше 18 лет.
- 11 декабря 2020 г. FDA выдало разрешение на экстренное применение вакцины BNT-162b2 против SARS-CoV-2 у лиц старше 16 лет.

### BNT-162b2

#### Обзор:

- В США разрешено экстренное применение у лиц старше 16 лет.

Таблица 1. Характеристики платформ для разработки вакцин  
Table 1. Vaccine Platform Characteristics

Платформа	Характеристики	Количество доз	Вакцина-кандидат (производитель)
мРНК-вакцина	Короткий срок разработки; малые или средние объемы производства	2	BNT-162b2 (Pfizer, BioNTech); mRNA-1273 (Moderna)
ДНК-вакцина	Короткий срок разработки; средние объемы производства	2	INO-4800 (Inovio)
Векторная вакцина	Средний срок разработки; большие объемы производства	1 или 2	AZD-1222 Ad5-CoV (AstraZeneca; Оксфордский университет); Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson)
Субъединичная вакцина на белковом носителе	Короткий или средний срок разработки; большие объемы производства	2	NVX-CoV2373 (Novavax)

- 9 апреля 2021 г. подана заявка на получение разрешения на экстренное применение у подростков в возрасте 12–15 лет.
- Национальные институты здоровья (NIH) перешли к фазе II клинических исследований для выявления аллергических реакций на вакцину у лиц с тяжелыми формами аллергии.
- Завершена III фаза клинических исследований у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет.
- Клинические исследования фазы II/III у беременных женщин начались в феврале 2021 г.
- Весной 2021 г. начинаются клинические исследования фазы I/II/III вакцины BNT-152b2 (Pfizer) на основе нуклеозид-модифицированной матричной РНК (модРНК), кодирующей оптимизированный полно-размерный спайковый гликопротеин SARS-CoV-2 (RBD), у детей старше 6 мес. Курс вакцинации состоит из двух доз, которые вводят с интервалом в 21 день.

В рамках многонационального рандомизированного клинического исследования III фазы инъекции вакцины или плацебо получили 43 448 участника (вакцину получили 21 720 человек; плацебо получили 21 728 человек). Около 42% участников в разных странах мира и 30% участников в США имели разную расовую и этническую принадлежность; 41% участников в разных странах мира и 45% участников в США принадлежали к возрастной группе 56–85 лет.

Эффективность вакцины против исходного штамма SARS-CoV-2 составила 95%, начиная с 7-го дня после введения 2-й дозы; какие-либо серьезные проблемы с безопасностью выявлены не были. Было выявлено 170 подтвержденных случаев заболевания (162 в группе, получившей плацебо, и 8 в группе, получившей вакцину); после введения 1-й дозы были зафиксированы 10 тяжелых случаев заболевания (9 в группе, получившей плацебо, и 1 в группе, получившей вакцину). Единственным побочным эффектом 3-й степени, частота которого превысила 2%, была общая слабость, зафиксированная у 3,8% участников; головная боль возникла у 2% участников. Наиболее частой реакцией была слабая или умеренная боль в месте инъекции; сильная боль возникла менее чем у 1% участников во всех возрастных группах [7].

Результаты текущих исследований эффективности в условиях «реальной жизни» в фазе III клинических испытаний с участием 46 307 человек продемонстрировали эффективность 91,3% против COVID-19 в интервале от 7 дней до 6 мес после введения 2-й дозы вакцины. Из 927 подтвержденных случаев симптоматического COVID-19 850 случаев имели место в группе, получившей плацебо; в группе, получившей вакцину, были зафиксированы 77 таких случаев. Вакцина показала 100% эффективность против тяжелых форм заболевания (определение CDC). Все 32 случая тяжелого течения заболевания были зафиксированы в группе плацебо [8].

Опубликованы результаты наблюдательного исследования в условиях «реальной жизни» медицинских работников из крупного медицинского центра в Израиле, получивших первую дозу вакцины. Из соответствующих критериям исследования 9109 медицинских работников 7214 (79%) человек получили 1-ю дозу, а 6037 (66%) человек получили 2-ю дозу между 19 декабря 2020 г. и 24 января 2021 г. По сравнению с показателем частоты симптоматического COVID-19 в группе невакцинированных медицинских работников, составившим 5 на 10 тыс. человеко-дней, показатели заболеваемости составили 2,8 и 1,2 на 10 тыс. на 1–14-е сутки и 15–28-е сутки после введения 1-й дозы вакцины соответственно. Скорректированные показатели снижения заболеваемости COVID-19 составили 47% и 85% на 1–14-е сутки и 15–28-е сутки после введения 1-й дозы вакцины соответственно [9].

В другом наблюдательном исследовании для оценки эффективности массовой иммунизации населения были использованы данные из репозитория крупнейшей организации здравоохранения в Израиле. Была произведена оценка пяти вариантов исходов: задокументированное инфицирование SARS-CoV-2, симптоматический COVID-19, госпитализация, тяжелое течение заболевания и летальный исход. Результаты наблюдательного исследования продемонстрировали эффективность вакцины в отношении широкого спектра связанных с COVID-19 исходов, что согласуется [10] с результатами рандомизированного клинического исследования, проведенного F. Polack и соавт. [7].

## mRNA-1273

### Обзор:

- В США разрешено экстренное применение у лиц старше 18 лет.
- Национальные институты здоровья (NIH) перешли к фазе II клинических исследований для выявления аллергических реакций на вакцину у лиц с тяжелыми формами аллергии.
- В США завершены клинические исследования фазы III (COVE) у взрослых.
- Завершено формирование группы численностью около 3 тыс. участников для клинических исследований фазы II/III TeenCOVE у подростков в возрасте 12–17 лет.
- Клинические исследования фазы II/III KidCOVE у детей в возрасте старше 6 мес начались в марте 2021 г. (планируется набор 6750 участников).
- Начались клинические исследования фазы II бустерных вакцин-кандидатов.
- Запланировано клиническое исследование фазы III, предполагающее оценку вирусной нагрузки на слизистые оболочки носа и вирусывыделения у студентов университетов.

Вакцина mRNA-1273 (Moderna) кодирует антиген S-2P.

Курс вакцинации предполагает введение двух доз с интервалом в 28 дней. В США клиническое исследование фазы III (COVE) началось 27 июля 2020 г. В клиническом исследовании, проведенном совместно с Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), приняли участие свыше 30 тыс. участников, получивших две дозы 100 мкг вакцины или плацебо на 1-е и 29-е сутки. Результаты исследования продемонстрировали общую эффективность против исходного штамма вируса 94,1%. Были выявлены 196 подтвержденных случаев заболевания (185 в группе, получившей плацебо, и 11 в группе, получившей вакцину). Из 185 случаев в группе, получившей плацебо, в 30 случаях имело место тяжелое заболевание, в одном из случаев закончившееся летальным исходом [11].

В исследовании COVE (n=30 420) приняли участие американцы в возрасте старше 65 лет (24,8%), лица более молодого возраста с хроническими заболеваниями из группы высокого риска (16,7%), а также лица, идентифицирующие себя как латиноамериканцы (20,5%), и лица, идентифицирующие себя как афроамериканцы (10,4%) [11]. Результаты исследования, полученные через 6 мес после введения 2-й дозы (т.е. по состоянию на 9 апреля 2021 г.), продемонстрировали эффективность против COVID-19 более 90% и эффективность против тяжелых случаев COVID-19 более 95% на основании идентифицированных случаев (данные анализа более 900 случаев, из которых в 100 случаях имело место тяжелое течение заболевания) [12].

У 33 взрослых участников продолжающегося исследования фазы I во всех возрастных группах наблюдается высокий уровень антител к мРНК-1273 через 6 мес после введения второй дозы вакцины [13].

Бустерная вакцина. Проведенные NIH доклинические исследования подтвердили повышение титра нейтрализующих антител при первичной вакцинации mRNA-1273.351. Поливалентная вакцина обеспечила максимальный иммунный ответ. Введение бустерной дозы mRNA-1273.351 через 6 мес позволило сократить разрыв между титрами нейтрализующих антител к исследуемым вариантам. После введения бустерной дозы mRNA-1273.351 показатели титров нейтрализующих антител к предковому штамму (уханьский штамм) и новому варианту B.1.351 были сопоставимыми [14].

## Ad26.COV2.S

### Обзор

- В США разрешено экстренное применение у лиц старше 18 лет.
- Завершены клинические исследования фазы III (ENSEMBLE) у взрослых.
- Клинические исследования фазы II у беременных женщин начались в феврале 2021 г.
- Клинические исследования фазы IIa (ENSEMBLE 2), предполагающие оценку эффективности однократного и двукратного введения вакцины, начались в конце 2020 г.
- В апреле 2021 г. в клиническое исследование ENSEMBLE 2 были включены подростки.

Ad26.COV2.S представляет собой рекомбинантную векторную вакцину на основе аденовируса серотипа 26 (Ad26) (JNJ-78436735, VAC31518; Johnson & Johnson), предназначенную для однократного введения.

Клинические исследования фазы III (ENSEMBLE) в США, Южной Африке и Южной Америке начались в сентябре 2020 г. В декабре 2020 г. был завершён набор участников. Промежуточные результаты исследования фазы I/IIa, описывающие титры нейтрализующих антител более 90% на 29-е сутки и 100% на 57-е сутки, опубликованы в январе 2021 г. [15].

Результаты клинического исследования EMSEMBLE были обнародованы в конце января 2021 г. В рандомизированном исследовании безопасности и эффективности приняли участие 43 783 участника, распределенные по группам в соотношении 1:1; имели место 468 случаев симптоматического COVID-19. Проведенный анализ данных, полученных на 28-е сутки, продемонстрировал 72% эффективность вакцины в США, 61% эффективность в Латинской Америке и 64% эффективность в Южной Африке (где циркулировал вариант B.1.351) против средне-тяжелых и тяжелых форм COVID-19. Следует отметить, что эффективность вакцины против тяжелых форм заболевания составила 85% во всех географических регионах. Эффективность против тяжелых форм заболевания со временем повысилась – после 49-х суток у вакцинированных участников не было отмечено ни одного случая заболевания. Кроме того, к 28-м суткам вакцина обеспечивала 100% защиту от госпитализации и летального исхода вследствие заболевания COVID-19 [16].

Кроме того, показано, что Ad26.COV2.S обеспечивала защиту независимо от расы и возраста, в том числе

у взрослых из старшей возрастной группы (участники в возрасте старше 60 лет составили 34,6% от общего числа вакцинированных), против всех вариантов во всех исследуемых регионах, в том числе в Южной Африке, где практически все случаи COVID-19 (95%) были связаны с инфицированием вариантом SARS-CoV-2 из группы B.1.351 [16].

Информационный бюллетень EUA Fact Sheet for Health Care Professionals сообщает, что показатели эффективности и безопасности вакцины в группах участников старшего возраста и более молодых участников не различаются. Как минимум в течение 28 дней после вакцинации эффективность против среднетяжелых и тяжелых/критических форм заболевания во всех исследуемых регионах (т.е. в США, Латинской Америке и Южной Африке) составила 66,2% в возрастной группе старше 60 лет и 66,1% в возрастной группе 18–59 лет. В США показатель эффективности 85,9% сохранялся как минимум в течение 28 дней после вакцинации.

### NVX-CoV2373

#### Обзор:

- Опубликованы предварительные результаты клинического исследования фазы III в Великобритании.
- Опубликованы предварительные результаты клинического исследования фазы IIb в Южной Африке.
- Клиническое исследование фазы III (PREVENT-19) в США и Мексике; набор примерно 30 тыс. участников исследования завершен в середине февраля 2021 г.
- В рамках текущих клинических исследований, проводимых в Южной Африке, Великобритании и США, в марте-апреле 2021 г. были запущены перекрестные исследования, чтобы обеспечить получение вакцины всеми участниками исследования.

NVX-CoV2373 (Novavax) создана с применением технологии получения полноразмерного префузионного спайкового (S) белка из геномной последовательности SARS-CoV-2 с использованием рекомбинантных наночастиц. К указанному белку добавлена адъювантная система (Matrix-M). Результаты доклинических исследований показали, что она эффективно связывается с человеческими рецепторами, на которые нацелен вирус. Курс вакцинации предполагает введение двух доз вакцины с интервалом в 21 день.

Клинические исследования фазы I/II начались в мае 2020 г. Данные клинических исследований фазы I у здоровых взрослых продемонстрировали, что адъювантная вакцина индуцирует выработку нейтрализующих антител и что титр антител превышает таковой в конвалесцентной сыворотке большинства пациентов с симптоматическим COVID-19 [17].

Завершен набор участников клинических исследований фазы III в Великобритании, обнародованы окончательные результаты исследований фазы IIb в Южной Африке [18]. Результаты этих исследований актуальны, так как во время проведения клинических исследований в Великобритании и Южной Африке появились и начали циркулировать новые варианты вируса.

*Результаты клинического исследования фазы III в Великобритании [18].* В исследовании приняли участие более 15 тыс. взрослых в возрасте 18–84 лет, из них 27% были старше 65 лет:

- Для итогового анализа были использованы 106 случаев (96 получивших плацебо и 10 получивших NVX-CoV2373).
- В 101 случае имело место легкое или среднетяжелое течение заболевания; в 5 случаях наблюдалось тяжелое течение заболевания (группа плацебо); 4 из 5 случаев были вызваны вариантом B.1.1.7 (британский штамм).
- Расчетная эффективность против британского штамма: 86,3%.
- Расчетная эффективность против исходного штамма: 96,4%.

*Результаты клинического исследования фазы IIb в Южной Африке [18].* Данное исследование, в котором приняли участие более 4 400 пациентов, началось в августе 2020 г.; учет случаев COVID-19 проводили с сентября по середину января. В этот период в Южной Африке активно циркулировал вариант с тройной мутацией, содержащий три мутации на критических участках домена RBD и множественные мутации за пределами RBD.

- Эффективность против легких, среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 в исследуемой группе ВИЧ-отрицательных пациентов (n=2 665) составила 55,4%.
- Эффективность в обеих группах пациентов (т.е. в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов) составила 48,6%.
- 100% защита от тяжелых форм заболевания, в том числе от любых случаев госпитализации и летальных исходов.

### AZD-1222

#### Обзор:

- Заявка на получение разрешения на экстренное применение в США находится на рассмотрении; вакцина одобрена в Великобритании и других странах.
- Клинические исследования фазы III в США завершены в марте 2021 г.
- Планируется клиническое исследование фазы III в Великобритании для оценки безопасности и иммунного ответа у детей и молодых взрослых в возрасте 6–17 лет.

AZD-1222 (ChAdOx1 nCoV-19; AstraZeneca) представляет собой векторную вакцину на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора шимпанзе, содержащую ген поверхностного спайкового гликопротеина. Курс вакцинации предполагает введение двух доз с интервалом в 28 дней. Данная вакцина приводит иммунную систему в состояние готовности, обеспечивая выработку антител, способных атаковать вирус SARS-CoV-2 в случае его попадания в организм. Благодаря тестированию вакцины против другого коронавируса в 2019 г. вакцина AZD-1222 была разработана быстрее, чем другие векторные вакцины.

Ниже приведены промежуточные результаты клинических исследований фазы III, проведенных в Великобритании, Бразилии и Южной Африке.

Один режим дозирования вакцины (n=2741) продемонстрировал эффективность 90% при введении половинной дозы с последующим введением полной дозы не менее чем через 1 мес. Другой режим дозирования (n=8895) продемонстрировал эффективность 62,1% при введении двух полных доз с интервалом не менее месяца. Анализ обоих режимов дозирования (n=11 636) показал среднюю эффективность 70,4% ( $p < 0,0001$  для всех случаев). Начиная с 21-х суток после введения первой дозы 10 пациентов из контрольной группы были госпитализированы с COVID-19 (2 случая тяжелого течения, 1 летальный исход) [19]. Опасения по поводу проведения клинического исследования и анализа данных возникли из-за того, что утвержденный дизайн исследования не предусматривает введение половинных доз вакцины [20]. Они будут рассмотрены органами государственного регулирования до публикации данных клинического исследования.

В ходе другого клинического исследования ученые изучали эффект введения 2-й дозы вакцины через 3 мес, а не через 1 мес после первой дозы. В группе вакцинированных после 21-х суток не было случаев госпитализации, в то время как в контрольной группе было 15 случаев госпитализации. Эффективность вакцины после одно-

кратного введения стандартной дозы на 22–90-е сутки составила 76%. Моделирование показало, что в течение первых трех месяцев защита не ослабевала. Точно так же на протяжении этого периода уровень антител сохранялся – с минимальным снижением к 90-м суткам. В группе, получившей две стандартные дозы, эффективность вакцины была выше, также увеличился интервал между первичной вакцинацией и бустерной вакцинацией (3 мес) по сравнению с интервалом менее 6 нед (82,4% и 54,9% соответственно) [21].

Кроме того, у участников британского исследования, независимо от наличия или отсутствия симптомов, еженедельно брали мазки из полости носа. Это позволило оценить влияние вакцинации на риск заразиться и возможную передачу инфекции. Однократное введение стандартной дозы AZD-1222 снижало частоту положительных ПЦР-тестов на 67%, а введение второй дозы – на 49,5%. Эти данные указывают на то, что применение ChAdOx1 nCoV-19 в соответствии с утвержденным графиком может оказать значимое влияние на передачу инфекции за счет уменьшения числа инфицированных индивидов в популяции [21].

### Другие исследуемые вакцины

Другие вакцины-кандидаты находятся на разных стадиях разработки и клинических исследований. Примеры таких вакцин представлены в табл. 2.

Вакцина	Комментарии
INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals) [22]. ДНК-вакцина, введение двух доз	Стабильна при комнатной температуре более одного года; транспортировка в замороженном виде не требуется; промежуточные результаты исследований фазы I на человеке (n=40): благоприятный уровень безопасности и иммуногенности; исследование расширено – в него включены испытуемые из старших возрастных групп [23]. В настоящее время идет исследование фазы II/III (INNOVATE); исследование фазы II предполагает оценку схемы введения двух доз (1 мг или 2 мг) и сравнение с плацебо у 400 участников. Грант от Фонда Билла и Мелинды Гейтс (Bill and Melinda Gates Foundation) для ускорения тестирования и масштабирования производства смарт-устройства (Collectra ZPSP) для внутрикожного введения вакцины; компания также получила финансовую поддержку от Министерства обороны США
CVnCoV (CureVac) [24]. мРНК-вакцина, введение двух доз	Исследование фазы IIb/III (HERALD) мРНК-вакцины 12 мкг (введение двух доз на 1-е и 29-е сутки) в ряде стран Европы и Латинской Америки началось в декабре 2020 г., в исследовании должны принять участие 35 тыс. человек. Производство осуществляется совместно с Bayer, GlaxoSmithKline и Novartis
Адьювантная рекомбинантная вакцина (Sanofi и GSK) [25]	Готовится проведение многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по подбору дозы у взрослых старше 18 лет для оценки безопасности, реактогенности и иммуногенности двух инъекций вакцины, выполняемых с интервалом в 21 день. В исследовании примут участие равные по численности группы взрослых в возрасте 18–59 лет и старше 60 лет. В рамках запущенного в первом квартале 2021 г. исследования планируется скорректировать антигенный состав вакцины, чтобы получить оптимальный иммунный ответ у взрослых из старшей возрастной группы. Проведенное ранее исследование фазы I/II продемонстрировало более слабый иммунный ответ у взрослых – по-видимому, вследствие недостаточной концентрации антигена
Адьювантная вакцина CpG 1018 (Clover и Dynavax) [26]	Клиническое исследование фазы II/III разрабатываемой компанией Clover субъединичной вакцины S-Trimer COVID-19 с адьювантной системой CpG 1018 компании Dynavax запланировано на начало 2021 г.

Таблица 2. Другие исследуемые вакцины (продолжение) Table 2. Other Investigational Vaccines (continuation)	
Вакцина	Комментарии
Мультипептидная пептидная вакцина UB-612 (COVAXX [United Biomedical, Inc]) [27]	Содержит аминокислотные последовательности рецепторсвязывающего домена SARS-CoV-2; в состав также входят искусственные эпитопные пептиды Th и CTL, полученные из субъединицы S2, мембраны и нуклеопротеиновых фрагментов структурных белков SARS-CoV-2 для индукции ответа клеток памяти, активации Т-лимфоцитов и осуществления эффекторных функций в отношении SARS-CoV-2. Клинические испытания фазы II на Тайване и фазы II/III в Бразилии начались в первом квартале 2021 г.
HaloVax (Hoth Therapeutics; Voltron Therapeutics) [28]	Совместный проект с Центром вакцинации и иммунотерапии при Массачусетской больнице общего профиля (Vaccine and Immunotherapy Center at Massachusetts General Hospital); применение платформы VaxCelerate на основе самособирающихся частиц позволяет использовать один и тот же иммуноадъювант в комбинации с разными иммунными мишенями, что дает возможность сократить срок разработки вакцины
Вакцина против SARS-CoV-2 на основе наночастиц (Ufovax) [29]	Разработка прототипа вакцины с использованием платформы на основе самособирающихся белковых наночастиц (1c-SapNP)
PDA0203 (PDS Biotechnology Corp) [30]	Для разработки вакцины используется обеспечивающая активацию Т-лимфоцитов платформа Versamune
CoVLP (Medicago и GlaxoSmithKline) [31]	Комбинация рекомбинантных вирусоподобных частиц коронавируса компании Medicago (rCoVLP) и адъювантной системы компании GSK. Клинические исследования фазы III начались в марте 2021 г.; планируется набрать 30 тыс. участников – сначала здоровых взрослых в возрасте 18–65 лет, а затем индивидов в возрасте старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями. Клинические исследования пройдут в 10 странах, начиная с Канады и США
Covaxin (BBV152; Bharat Biotech и Ocugen) [32]	Цельновирионная инактивированная вакцина-кандидат против COVID-19. Разработана и изготовлена на предприятии Bharat Biotech 3-го уровня биологической безопасности. Объявлено о совместной разработке вакцины для рынка США с компанией Ocugen. Разрешение на экстренное применение в Индии получено в январе 2021 г. после завершения набора участников клинического исследования фазы III (n~25 800). Промежуточные результаты исследования фазы III в Индии продемонстрировали эффективность 81%
Вакцина на основе рекомбинантного аденовирусного вектора (Ad5; Sinopharm, Китай) [33]	Одобрена в Китае и Саудовской Аравии; предварительные данные: эффективность 86%; исследование фазы II: сероконверсия нейтрализующих антител наблюдается у 59% и 47% участников в группах, получивших две дозы вакцины; сероконверсия связывающих антител наблюдается у 96–97% участников; наличие специфического Т-клеточного ответа отмечено у 88–90% участников
CoronaVac (вакцина на основе вектора Ad5; Sinovac, Китай) [34]	Ограниченное применение в Китае. Промежуточные результаты клинических исследований фазы III в отношении показателей эффективности значительно варьируют. Исследование, проведенное в Бразилии, продемонстрировало эффективность 50–90%. При этом данные клинического исследования в Турции демонстрируют эффективность 91,25% (n=7,371; проанализированы данные 1322 участников – 752 получивших вакцину и 570 получивших плацебо)
Векторные вакцины rAd26 (замороженная) и rAd5 (лиофилизированная) (Спутник V; НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи) [35]	Одобрены в России. Вектор каждой из вакцин несет ген полноразмерного спайкового (S) гликопротеина SARS-CoV-2. В ходе клинического исследования фазы III испытуемым вводили две дозы с интервалом в 21 день (сначала rAd26, а затем rAd5); соотношение получивших вакцину (n=16 501) и плацебо (n=5 476) составило 3:1. Промежуточный анализ результатов, полученных через 21 сут после введения 1-й дозы (т.е. в день введения 2-й дозы), продемонстрировал наличие подтвержденной инфекции COVID-19 у 0,1% участников, получивших вакцину, и у 1,3% участников, получивших плацебо, что говорит об эффективности 91,3%
hAd5 T-cell (ImmunityBio и NantKwest) [36]	Продолжаются клинические исследования фазы I; вакцина нацелена на активацию Т-клеточного ответа и формирование антител к внутреннему белку нуклеокапсида (N) и поверхностному спайковому белку (S) SARS-CoV-2 соответственно. Такие двойные конструкции обуславливают способность вакцины-кандидата обеспечивать формирование устойчивого долгосрочного иммунитета за счет стимуляции выработки в организме пациентов антител к S- и N-белкам. Исследования фазы I были расширены – они предусматривают применение вакцины для первичной вакцинации SC с последующим применением оральной или сублингвальной бустерной вакцины комнатной температуры с целью формирования комплексной иммунной защиты, а также системного и местного иммунитета

Таблица 2. Другие исследуемые вакцины (окончание) Table 2. Other Investigational Vaccines (end)	
Вакцина	Комментарии
MRT5500 (Sanofi и Translate Bio) [37]	Вакцина-кандидат на основе мРНК; проведенные осенью 2020 г. доклинические исследования продемонстрировали эффективность в отношении выработки нейтрализующих антител при применении схемы введения двух доз с интервалом в 3 нед. Несмотря на это, компания Sanofi объявила, что вакцина будет готова к клиническим испытаниям не раньше второго полугодия 2021 г., и что она может быть использована на более позднем этапе наравне с другими вариантами
AG0302-COVID19 (AnGes и Brickell Biotech) [38]	Адьювантная ДНК-вакцина проходит клинические исследования фазы I/II в Японии; сбор данных запланирован на первый квартал 2021 г.; планируется переход к исследованиям фазы III в США и Южной Америке
Вакцина против SARS-CoV-2 на основе наночастиц ферритина (spFN) с адьювантной системой ALFQ (Армейский научно-исследовательский институт имени Уолтера Рида – Walter Reed Army Institute of Research) [39]	Клиническое исследование фазы I началось 1 апреля 2021 г. Доклинические исследования на обезьянах показали, что введение двух доз вакцины обеспечивает высокий уровень антител. Планируется разработка новой версии вакцины, в составе которой будут присутствовать белки других коронавирусов
EPV-CoV-19 (EpiVax)	Субъединичная вакцина, направленная на Т-клеточные эпители. Завершены валидационные доклинические исследования. Клинические исследования должны начаться в первые месяцы 2021 г.
Вакцины-кандидаты V590 и V591 (Merck) [40]. Разработка вакцины приостановлена	V590 и V591 (субъединичные вакцины): исследования фазы I показали, что иммунный ответ был хуже, чем при естественной инфекции или при применении других вакцин против SARS-CoV-2

Реферат подготовлен по статье «COVID-19 Vaccines», опубликованной на сайте <https://emedicine.medscape.com/article/2500139-overview>

## Литература / References

1. Coronavirus Vaccine Tracker. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. Accessed: March 18, 2021.
2. McClung N, Chamberland M, Kinlaw K et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Ethical Principles for Allocating Initial Supplies of COVID-19 Vaccine – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (47): 1782–6.
3. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19 (5): 305–6.
4. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med* 2020; 382 (21): 1969–73.
5. Koirala A, Joo YJ, Khatami A et al. Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatr Respir Rev* 2020; 35: 43–9.
6. Jayanathan M, Afkhami S, Smail F et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (10): 615–32.
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, and the, C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383 (27): 2603–15.
8. Pfizer and BioNTech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up to 6 months following second dose in updated topline analysis of landmark COVID-19 vaccine study. Pfizer 2021. Apr 01. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>
9. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A et al. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet* 2021; 397 (10277): 875–7.
10. Dagan N, Barda N, Kepten E et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; 384:1412–23.
11. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, and the, COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384 (5): 403–16.
12. Moderna provides clinical and supply updates on COVID-19 vaccine program ahead of 2nd annual vaccines day. Moderna 2021. Apr 14. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-provides-clinical-and-supply-updates-covid-19-vaccine>
13. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, and the, mRNA-1273 Study Group. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* 2021. Apr 6 [Epub ahead of print].
14. Wu K, Choi A, Koch M et al. Variant SARS-CoV-2 mRNA vaccines confer broad neutralization as primary or booster series in mice. *bioRxiv* 2021. Apr 13.
15. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021. Jan 13 [Epub ahead of print].
16. COVID-19 vaccine Ad26.COV2.S Sponsor Briefing Document for the FDA Vaccines and Related Biological Products advisory Committee. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/media/146217/download>. Accessed: February 26, 2021.
17. Keech C, Albert G, Cho I et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383 (24): 2320–32.
18. Novavax confirms high levels of efficacy against original and variant COVID-19 strains in United Kingdom and South Africa Trials. Novavax 2021. Mar 11. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-confirms-high-levels-efficacy-against-original-and-0>
19. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, and the, Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397 (10269): 99–111.
20. Robbins R, Mueller B. After Admitting Mistake, AstraZeneca Faces Difficult Questions about Its Vaccine. *The New York Times* 2020. Nov 25. <https://www.nytimes.com/2020/11/25/business/coronavirus-vaccine-astrazeneca-oxford.html>
21. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, and the, Oxford COVID Vaccine Trial Group. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021; 397 (10277): 881–91.

22. Safety, immunogenicity, and efficacy of INO-4800 for COVID-19 in healthy seronegative adults at high risk of SARS-CoV-2 Exposure. *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04642638>. Accessed: December 9, 2020.
23. Tebas, P, Yang S, Boyer JD et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, phase 1 clinical trial. *E Clinical Medicine* 2020. Dec 23. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100689
24. CVnCoV – CureVac’s mRNA-based vaccine candidate against COVID-19. *CureVac*. <https://www.curevac.com/en/covid-19>. Accessed: February 3, 2021.
25. Sanofi and GSK initiate new phase 2 study of their adjuvanted recombinant protein-based COVID-19 vaccine candidate. *Sanofi* 2021. Feb 22. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-02-22-11-40-00>.
26. Clover and Dynavax announce planned global phase 2/3 efficacy trial of adjuvanted COVID-19 vaccine candidate. *Dynavax* 2021. Feb 01. <https://investors.dynavax.com/news-releases/news-release-details/clover-and-dynavax-announce-planned-global-phase-23-efficacy>
27. A study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of UB-612 COVID-19 vaccine. *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545749>. Accessed: December 14, 2020.
28. HaloVax – VaxCelerate. *Hoth Therapeutics*. <https://hoththerapeutics.com/pipeline/halo-vax/>. Accessed: November 21, 2020.
29. UfoVax announces its self-assembling nanoparticles as the next-generation vaccine solution for COVID-19. *UfoVax* 2020. Sep 17. <https://www.ufoVax.com/ufoVax-announces-its-self-assembling-nanoparticles-as-the-next-generation-vaccine-solution-for-covid-19/>
30. PDS Pipeline Overview – Infectious Disease (PDS0203). *PDS Biotechnology*. <https://www.pdsbiotech.com/pipeline/infectious-disease>. Accessed: November 21, 2020.
31. Medicago and GSK announce start of phase 2/3 clinical trials of adjuvanted COVID-19 vaccine candidate. *Medicago* 2020. Nov 12. <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-and-gsk-announce-start-of-phase-2-3-clinical-trials-of-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate>
32. Ocugen’s COVID-19 vaccine codevelopment partner, Bharat Biotech shares phase 3 interim results of Covaxin, demonstrates efficacy of 81%. *Ocugen, Inc*. 2021. Mar 03. <https://ir.ocugen.com/node/9341/pdf>
33. Zhu FC, Guan XH, Li YH et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 396 (10249): 479–88.
34. Piecemeal data releases threaten to undermine Sinovac’s COVID-19 vaccine. *Reuters*. 2020 Dec 28. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-sinovac/piecemeal-data-releases-threaten-to-undermine-sinovacs-covid-19-vaccine-idUSKBN2920QQ>
35. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021. Feb 02.
36. ImmunityBio and NantKwest announce FDA authorization to study hAd5 T-cell COVID-19 vaccine for combination of subcutaneous, oral and sublingual boost to induce T-cell, mucosal, and antibody immunity. *Immunity Bio, Inc*. 2021. Feb 11. <https://immunitybio.com/immunitybio-and-nantkwest-announce-fda-authorization-to-study-had5-t-cell-covid-19-vaccine-for-combination-of-subcutaneous-oral-and-sublingual-boost-to-induce-t-cell-mucosal-and-antibody-immunity/>
37. Sanofi’s mRNA COVID-19 vaccine candidate not ready this year – CEO. *Reuters* 2021. Feb 13. <https://www.reuters.com/article/uk-health-coronavirus-sanofi-vaccines-idUKKBN2AD0PT>.
38. AnGes and Brickell Biotech Announce a Collaboration Agreement for the Development of a Novel DNA Vaccine Candidate for COVID-19 in the U.S. *Brickell Biotech* 2020. Sep 08. <https://ir.brickellbio.com/news/detail/35/anges-and-brickell-biotech-announce-a-collaboration>
39. SARS-CoV-2 spike ferritin nanoparticle (spFN) vaccine with ALFQ adjuvant for prevention of COVID-19 in healthy adults. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784767>. Accessed: April 5, 2021.
40. Merck discontinues development of SARS-CoV-2/COVID-19 vaccine candidates; continues development of two investigational therapeutic candidates. *Merck* 2020. Jan 25. <https://www.merck.com/news/merck-discontinues-development-of-sars-cov-2-covid-19-vaccine-candidates-continues-development-of-two-investigational-therapeutic-candidates/>
41. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage – United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70 (3): 95–9.
42. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv* 2021. Jan 7. DOI: 10.1101/2021.01.07.425740
43. Liu Y, Liu J, Xia H et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2021. Feb 17. DOI: 10.1056/NEJMc2102017
44. Muik A, Wallisch AK, Sanger B et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 2021; 371 (6534): 1152–3. DOI: 10.1126/science.abc6105
45. Tada T, Dcosta BM, Samanovic-Golden M et al. Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies. *bioRxiv* 2021. Feb 7. DOI: 10.1101/2021.02.05.430003
46. Wu K, Werner AP, Koch M et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *N Engl J Med* 2021. Mar 17. DOI: 10.1056/NEJMc2102179
47. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, and the, COVID-19 Genomics UK consortium, AMPHEUS Project, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2021. Mar 30.
48. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, and the, NGS-SA Group Wits-VIDA COVID Group. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021. Mar 16.

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

# Нарушения коагуляции и их роль в увеличении клинических рисков при COVID-19 и сопутствующем сахарном диабете

Д.В. Беликина<sup>1,2</sup>, Т.А. Некрасова<sup>1</sup>, Е.С. Малышева<sup>1,2</sup>, Л.Г. Стронгин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>Инфекционный стационар для оказания стационарной помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на базе Института Педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия  
malstrong@mail.ru

## Аннотация

Как COVID-19, так и сахарный диабет (СД) характеризуются высоким риском коагулопатий. Однако особенности и клиническая значимость нарушений коагуляции при сочетании СД и COVID-19 изучены недостаточно.

**Цель работы.** Изучить особенности коагуляционных нарушений при COVID-19 и сопутствующем СД.

**Материалы и методы.** Открытое сравнительное исследование с включением 139 госпитализированных больных COVID-19, разделенных на две группы: лица с COVID-19 без СД (n=82) и с СД (n=57).

**Результаты.** Для больных COVID-19 с СД характерны более тяжелое течение пневмонита по индексу SMRT-CO ( $p=0,049$ ), объему повреждения легких исходно ( $p=0,028$ ) и при выписке ( $p=0,003$ ) и тенденция к учащению неблагоприятных исходов («госпитализация в ОРИТ и/или смерть»,  $p=0,068$ ). Для всех больных COVID-19 характерна гиперкоагуляция, но ее выраженность и длительность возрастают при СД (включая больший уровень фибриногена (ФГ) на 3–5-й день госпитализации ( $p=0,008$ ) и его замедленную нормализацию ( $p=0,001$ )). В группе больных с СД уровень ФГ коррелировал с маркерами системного воспаления (для СРБ  $R=0,63$  при  $p=0,00000$ ). Среди лиц без СД корреляция ФГ с СРБ была менее значимой ( $R=0,41$  при  $p=0,0001$ ), но имелись достоверные взаимосвязи ФГ с уровнями креатинина и трансаминаз. У больных с COVID-19 и СД уровень ФГ при поступлении был предиктором неблагоприятных исходов по однофакторному анализу (ОШ 1,7 [1,16; 2,43],  $p=0,005$ ), чего не отмечалось в группе пациентов без СД (ОШ 1,3 [0,79; 1,76],  $p=0,44$ ).

**Выводы.** Сопутствующий СД ассоциируется с тяжелым течением COVID-19. Для больных с COVID-19 характерна гиперкоагуляция, более выраженная и устойчивая на фоне СД. Гиперфибриногенемия является предиктором неблагоприятных исходов при сочетанной патологии. Механизмы развития гиперфибриногенемии у больных COVID-19 с и без СД могут различаться: в условиях СД особенно важны системные воспалительные сдвиги, а при его отсутствии – также и почечные и печеночные органые дисфункции.

**Ключевые слова:** COVID-19, сахарный диабет, гемокоагуляция, фибриноген.

**Для цитирования:** Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Малышева Е.С., Стронгин Л.Г. Нарушения коагуляции и их роль в увеличении клинических рисков при COVID-19 и сопутствующем сахарном диабете. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 45–49. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0023

## Coagulation disorders and their impact on increased clinical risk in patients with COVID-19 and concomitant diabetes mellitus

Darya V. Belikina<sup>1,2</sup>, Tatiana A. Nekrasova<sup>1</sup>, Ekaterina S. Malysheva<sup>1,2</sup>, Leonid G. Strongin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Infectious Diseases Hospital for inpatient care of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) at the Institute of Pediatrics of the University Clinic Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia  
malstrong@mail.ru

## Abstract

Both COVID-19 and diabetes mellitus (DM) are characterized by increased risk of coagulopathy. However, the features and clinical significance of coagulation disorders in diabetic patients with COVID-19 remain poorly understood.

**Aim.** To study the features of coagulation disorders in patients with COVID-19 and concomitant DM.

**Methods.** The open comparative study included 139 hospital in-patients with COVID-19 divided into two groups: non-diabetic (n=82) and diabetic (n=57) patients with COVID-19.

**Results.** Patients with COVID-19 and DM are characterized by higher pneumonitis severity according to SMRT-CO score ( $p=0.049$ ), higher level of lung damage upon admission ( $p=0.028$ ) and at discharge from hospital ( $p=0.003$ ), as well as by tendency towards increased frequency of adverse outcomes (ICU admission and/or death,  $p=0.068$ ). All patients with COVID-19 are characterized by hypercoagulation. However, in patients with DM, hypercoagulable state severity and duration increase (including higher fibrinogen (FG) levels on days 3–5 of hospital stay ( $p=0.008$ ), and delayed normalization of FG levels ( $p=0.001$ )). In the group of patients with DM, FG levels correlated with markers of systemic inflammation ( $R=0.63$ ,  $p=0.00000$  for CRP). Non-diabetic individuals showed less significant correlation between FG and CRP ( $R=0.41$ ,  $p=0.0001$ ). However, significant relationships between FG levels, creatinine and transaminase levels were observed. In patients with COVID-19 and DM, FG levels measured upon admission were considered predictors for adverse outcome based on the univariate analysis results (OR 1.7 [1.16; 2.43],  $p=0.005$ ), which was not the case in the group of non-diabetic patients (OR 1.3 [0.79; 1.76],  $p=0.44$ ).

**Conclusion.** Concomitant DM is associated with severe forms of COVID-19. Patients with COVID-19 are characterized by hypercoagulation, which is more persistent and severe in diabetic patients. In patients with overlapping conditions, hyperfibrinogenemia is considered a predictor for adverse outcome. Hyperfibrinogenemia development mechanisms in diabetic and non-diabetic patients with COVID-19 may differ: in case of DM, systemic inflammatory response shifts are of particular importance; in case of no DM, renal and hepatic dysfunction is also important.

**Key words:** COVID-19, diabetes mellitus, blood coagulation, fibrinogen.

**For citation:** Belikina D.V., Nekrasova T.A., Malysheva E.S., Strongin L.G. Coagulation disorders and their impact on increased clinical risk in patients with COVID-19 and concomitant diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 45–49. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0023

Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 является полисистемным заболеванием, которое затрагивает дыхательную, сердечно-сосудистую, почечную, желудочно-кишечную и центральную нервную системы [1–3]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе полиорганных нарушений при COVID-19, активно изучаются и включают в себя иммунные и системные воспалительные реакции, дисфункцию сосудов и эндотелиальных клеток, активацию комплемента и коагулопатии с высоким риском артериальных, венозных и микрососудистых тромбозов [4–8].

Нарушения коагуляции нередко возникают при острых тяжелых заболеваниях, в том числе протекающих с поражением респираторной системы. Например, у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом описано развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания с последующей коагулопатией потребления тромбоцитов и прокоагуляционных белков [9]. С этой точки зрения, описанные при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 микротромбозы [10] не являются уникальным явлением, но могут иметь свои особенности, касающиеся выраженности тромботических нарушений и их вклада в клиническую тяжесть заболевания и в его исходы.

Еще большей может быть роль коагулопатий в случае сочетания COVID-19 с другими заболеваниями, имеющими повышенный риск тромбообразования, к которым относится и сахарный диабет (СД).

Известно, что у пациентов с СД нередко отмечаются тяжелые формы COVID-19 [11, 12]. Патофизиологические причины неблагоприятного течения коронавирусной инфекции на фоне СД активно изучаются; особое внимание уделяют роли гипергликемии, которая связана с дисфункцией эндотелиальных клеток [13], негативно влияет на иммунные реакции и течение любого инфекционного процесса [14, 15] и требует строгого контроля, в том числе при COVID-19 [16]. Вместе с тем патогенетические механизмы, опосредующие негативное влияние гипергликемии и СД в целом на течение вирусной инфекции SARS-CoV-2, все еще недостаточно изучены, в том числе требует уточнения роль нарушений гемокоагуляции в увеличении клинических рисков при COVID-19 с сопутствующим СД.

**Цель работы** – изучить особенности гемокоагуляционных нарушений у больных с COVID-19 и сопутствующим СД, оценить их взаимосвязь с тяжестью течения и неблагоприятными исходами заболевания.

## Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование с включением 139 больных COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. Пациенты были разделены на две группы: основная группа больных COVID-19 с сопутствующим СД ( $n=57$ , или 41,0% всех госпитализированных) и контрольная группа заболевших COVID-19 без СД ( $n=82$ ). Критериями включения в исследование были положительный тест на вирусную инфекцию SARS-CoV-2 по мазку из носоглотки

и подтвержденный компьютерной томографией (КТ) вирусный пневмонит. При включении пациентов в основную группу учитывались дополнительные критерии в виде анамнеза СД и/или повышенного уровня гликированного гемоглобина  $HbA_{1c}$  на момент госпитализации.

При поступлении, в динамике и в конце госпитального периода в обеих группах были исследованы параметры гемокоагуляции. Дизайн исследования позволял провести сравнительный анализ и выявить особенности в состоянии свертывающей системы крови при сочетанной патологии. Также оценивались взаимосвязи между степенью нарушений коагуляции и клиническими рисками пациентов. При этом оценку тяжести пациента и его потребности в респираторной поддержке проводили по алгоритму SMRT-CO, а неблагоприятным исходом считали перевод пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и/или смерть.

Больные без СД характеризовались меньшим возрастом (в контрольной и в основной группах соответственно  $53,9 \pm 15,52$  года vs  $60,2 \pm 11,75$  года,  $p=0,015$ ), индексом массы тела ( $29,6 \pm 4,81$  кг/м<sup>2</sup> vs  $31,7 \pm 5,58$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,048$ ), большей долей пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией (41 [50%] vs 43 [75,4%],  $p=0,003$ ) и ожирением (25 [30,5%] vs 34 [59,6%],  $p=0,0007$ ). Между группами не было различий по полу (женщин 52 [63,4%] и 39 [68,4%] соответственно,  $p=0,59$ ), длительности COVID-19 до госпитализации ( $10,0 \pm 3,65$  дня vs  $10,4 \pm 8,44$  дня,  $p=0,22$ ), долям лиц с сопутствующей ишемической болезнью сердца (18 [22%] vs 19 [33,3%],  $p=0,14$ ), болезнями почек (6 [7,3%] vs 7 [12,3%],  $p=0,34$ ), хронической обструктивной болезнью легких (4 [4,9%] vs 3 [5,3%],  $p=0,61$ ), бронхиальной астмой (3 [3,7%] vs 4 [7%],  $p=0,30$ ) и патологией желудочно-кишечного тракта (23 [28%] vs 9 [15,8%],  $p=0,10$ ).

Среди 55 больных СД 2-го типа у 26 (47,3%) имелся анамнез СД, а у 29 (52,7%) данный диагноз был поставлен впервые. Два пациента имели СД 1-го типа. Уровень  $HbA_{1c}$  при госпитализации в основной группе составил  $8,2 \pm 1,81\%$ , в том числе среди лиц с анамнезом СД –  $8,8 \pm 1,69\%$  и среди пациентов с впервые выявленным СД –  $7,6 \pm 1,78\%$ . Сахароснижающая терапия в основной группе назначалась по имеющимся рекомендациям [17]; при этом инсулинотерапию получали 18 (31,6%), препараты сульфонилмочевины – 11 (19,3%) и их сочетание – 5 (8,8%) больных.

В обеих группах все пациенты получали противовирусную и антибактериальную терапию, а также лечение антикоагулянтами (эноксапарин был назначен каждому участнику исследования, с целью профилактики тромботических осложнений). Глюкокортикостероиды в контрольной и в основной группах получали 20 (24,4%) и 25 (43,9%)  $p=0,013$  пациентов; современные иммуномодуляторы (включая биологические препараты) – 12 (14,6%) и 27 (47,4%)  $p=0,00001$  больных соответственно.

Уровень гликемии оценивали на стационарном лабораторном анализаторе. С-реактивный белок (СРБ) и биохимические показатели исследовали стандартными методами. Показатели гемокоагуляции (D-димер, фибрино-

Таблица 1. Особенности клинического течения и показатели гемокоагуляции у больных COVID-19 при наличии и отсутствии СД  
 Table 1. Clinical course features and blood coagulation indicators in diabetic and non-diabetic patients with COVID-19

Показатели	Группа 1 (без СД)	Группа 2 (с СД)	p
<b>КТ, % повреждения легких</b>			
При поступлении	42,1±19,13	48,4±16,84	0,028
При выписке	32,0±15,93	42,2±20,07	0,003
R <sub>дин</sub>	0,0000	0,0001	
<b>Шкала SMRT-CO (баллы)</b>			
Койко-день	14,8±5,10	16,4±4,87	0,025
Неблагоприятный исход	12 (14,6%)	15 (26,3%)	0,068
Лечение в ОРИТ (абс., %)	12 (14,6%)	15 (26,3%)	0,068
Летальный исход (абс., %)	6 (7,3%)	5 (8,8%)	0,76
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>			
При поступлении	4,9±0,83	7,5±2,75	0,000
При выписке	4,7±0,82	5,9±1,69	0,61
R <sub>дин</sub>	0,070	0,029	
<b>D-димер</b>			
При поступлении	0,77±1,02	1,12±1,49	0,10
Динамика, 3–5-й день	0,46±0,44	0,74±0,98	0,072
При выписке	0,46±0,65	0,75±1,25	0,11
R <sub>дин</sub>	0,000	0,002	
<b>Фибриноген, г/л</b>			
При поступлении	5,3±1,49	5,9±1,86	0,055
3–5-й день лечения	4,4±1,31	5,0±1,43	0,008
При выписке	3,9±1,33	3,8±1,37	0,82
R <sub>дин</sub>	0,000	0,000	
<b>ПТВ, с</b>			
При поступлении	13,8±8,95	13,2±2,90	0,49
Динамика, 3–5-й день	12,4±1,47	13,2±3,46	0,24
При выписке	14,6±14,08	12,5±2,25	0,88
R <sub>дин</sub>	0,000	0,001	
<b>АТ III, %</b>			
При поступлении	104,5±16,47	108,6±20,04	0,58
Динамика, 3–5-й день	98,5±14,01	98,3±17,80	0,59
При выписке	98,6±13,59	99,1±15,40	0,88
R <sub>дин</sub>	0,000	0,000	
<b>Срок нормализации (дни), при исходном отличии от N</b>			
D-димер	4,5±5,86	8,1±6,65	0,002
Фибриноген	7,5±5,69	11,1±6,01	0,001
ПТВ	5,8±6,11	8,4±7,37	0,040
АТ III	1,9±3,17	4,1±5,15	0,009

ген – ФГ, активность антитромбина III – АТ III, протромбиновое время – ПТВ) определяли на анализаторе ACL Elite Pro.

При статистической обработке результатов применяли программы Statistica 12.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали метод Манна–Уитни, качественных данных – Хи-квадрат и метод Фишера, для сравнения двух количественных показателей в динамике – метод Вилкоксона, для множественных сравнений в динамике – метод Фридмана, для оценки корреляционных связей – критерий Спирмена, для оценки предикторов неблагоприятного исхода – однофакторный регрессионный анализ в модели логистической регрессии. При описании выборок использовали среднее ± квадратическое отклонение (M±S). Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Для больных COVID-19 и сопутствующим СД было характерно особенно тяжелое течение вирусного пневмонита, включая большие показатели индекса клинического риска SMRT-CO ( $p=0,049$ ), объема повреждения легких

по КТ при поступлении ( $p=0,028$ ) и при выписке ( $p=0,003$ ), значительную длительность стационарного периода ( $p=0,025$ ) и тенденцию к увеличению частоты неблагоприятных исходов ( $p=0,068$ ); см. табл. 1. Большая клиническая тяжесть пациентов с сочетанной патологией требовала интенсификации лечения (в том числе более широкого назначения глюкокортикостероидов и современных иммуномодуляторов, см. «Материалы и методы»), что подразумевает большие экономические затраты и дополнительные риски, связанные с побочным действием препаратов.

Уровень гликемии при поступлении был закономерно повышен в основной группе ( $p=0,001$ ), но к концу госпитального периода различий между группами по данному показателю уже не было (см. табл. 1), что в целом подтверждает эффективность проводимой терапии как сахароснижающей, так и направленной на купирование острого инфекционного процесса.

Как видно из табл. 1, гиперкоагуляция характерна для всех заболевших COVID-19: в обеих группах наблюдения средние уровни D-димера и ФГ при поступлении превышали верхнюю границу референсного диапазона. Однако

**Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи уровня ФГ с клинико-лабораторными показателями при поступлении в основной и контрольной группах**  
*Table 2. Correlations of FG levels with clinical and laboratory indicators obtained upon admission in the index group and control group*

Показатель	Группа без СД, R (p)	Группа с СД, R (p)
Индекс SMRT-CO	0,24 (0,029)	0,50 (0,00006)
КТ, % повреждения	0,35 (0,001)	0,59 (0,000001)
Глюкоза крови	0,28 (0,037)	0,02 (0,88)
Аспаратаминотрансфераза	0,29 (0,008)	0,16 (0,23)
Аланинаминотрансфераза	0,25 (0,023)	0,15 (0,25)
Креатинин	0,32 (0,003)	0,06 (0,68)
СРБ	0,41 (0,0001)	0,63 (0,00000)

на фоне СД нарушения свертывания крови были более выраженными и устойчивыми, что подтверждают большая степень гиперфибриногенемии на 3–5-й день госпитализации ( $p=0,008$ ), а также замедленная нормализация многих показателей коагулограммы (см. табл. 1,  $p<0,05$  для всех параметров).

Полученные нами данные хорошо соотносятся с литературными источниками: важным патогенетическим механизмом при COVID-19 считают повышение риска венозных, артериальных и микроваскулярных тромбозов [18], что может быть связано с особым воздействием SARS-CoV-2 на процессы тромбообразования, из-за высокой активности провоспалительных цитокинов, дисбаланса медиаторов ренин-ангиотензиновой системы и прямого влияния вирусной инфекции на эндотелий [18–22].

Данные проведенного нами корреляционного анализа подтверждают взаимосвязь степени коагуляционных нарушений при поступлении с показателем тяжести и клинического риска SMRT-CO. В том числе в объединенной группе больных COVID-19 ( $n=139$ ) увеличение тяжести заболевания ассоциировалось с нарастанием D-димера ( $r=0,33$ ,  $p=0,0006$ ), ФГ ( $r=0,37$ ,  $p=0,0004$ ) и ПТВ ( $r=0,23$ ,  $p=0,006$ ).

Кроме того, мы провели анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ФГ при поступлении, с одной стороны, и некоторыми показателями тяжести течения пневмонита и метаболического статуса пациента, с другой стороны (табл. 2). Корреляции были исследованы отдельно в каждой из групп наблюдения, в целях уточнения патогенетического и клинического значения гиперфибриногенемии при наличии и отсутствии СД у заболевших COVID-19.

Как видно из табл. 2, на фоне сопутствующего СД прослеживались более сильные и значимые взаимосвязи между ФГ и тяжестью пневмонита по интегральному индексу клинического риска SMRT-CO и по проценту повреждения легочной ткани при поступлении по данным КТ. Полученные корреляции могут косвенно указывать, что в условиях сочетанной патологии нарушения коагуляции могут играть более значимую роль в развитии тяжелых форм COVID-19.

У больных без СД прослеживалась прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем ФГ и концентрацией глюкозы в крови при поступлении, тогда как на фоне СД таких корреляций не отмечалось. Поскольку все паци-

енты с СД при поступлении имели ту или иную степень гипергликемии, можно предположить, что при ее наличии дальнейшее повышение уровня глюкозы не оказывает существенного влияния на содержание ФГ в крови.

Кроме того, у пациентов без СД имелись достоверные корреляции ФГ с биохимическими маркерами состояния печени и почек (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин), которых не было в группе больных с сопутствующим СД. С другой стороны, при наличии СД выявлялись более сильные и значимые корреляции ФГ с маркерами системного воспаления (СРБ). Не исключено, что в патогенезе нарушений коагуляции у больных без диабета большее значение имеют органые дисфункции, тогда как при сопутствующем СД коагулопатии в большей степени взаимосвязаны с системными воспалительными нарушениями.

По данным однофакторного регрессионного анализа, повышение ФГ при поступлении было достоверным фактором риска неблагоприятного исхода (отношение шансов – ОШ 1,5 [1,15; 1,92],  $p=0,002$ ). Для больных с COVID-19 и СД высокий ФГ при поступлении характеризовался еще большим ОШ развития конечной точки (ОШ 1,7 [1,16; 2,43],  $p=0,005$ ). При этом в группе больных COVID-19 без СД ни один из показателей гемокоагуляции не был достоверным предиктором неблагоприятного исхода, в том числе для ФГ (ОШ 1,3 [0,79; 1,76],  $p=0,44$ ).

Можно заключить, что сопутствующий СД способствует развитию более тяжелых клинических форм COVID-19. Для больных с сочетанной патологией характерны выраженные и стойкие коагулопатии. Особое значение имеет гиперфибриногенемия, которая ассоциируется с тяжелым клиническим течением COVID-19. Патогенетические механизмы развития гиперфибриногенемии у больных COVID-19 с и без СД могут различаться: в условиях СД большую роль играют системные воспалительные сдвиги, а при его отсутствии – органые дисфункции (почечные и печеночные). В свою очередь, гиперфибриногенемия имеет прогностическую ценность и является предиктором неблагоприятных исходов в группе больных с сочетанной патологией.

## Заключение

Сопутствующий СД ассоциируется с тяжелым клиническим течением COVID-19. Для больных с вирусной инфекцией SARS-CoV-2 характерна гиперкоагуляция, выраженность и длительность сохранения которой возрастает

при сопутствующем СД. Гиперфибриногенемия ассоциируется с тяжелым течением COVID-19. Патогенетические механизмы развития гиперфибриногенемии у больных COVID-19 с и без СД могут различаться: в условиях СД большую роль играют системные воспалительные сдвиги, а при его отсутствии – почечные и печеночные

органные дисфункции. Гиперфибриногенемия является предиктором неблагоприятных исходов при сочетанной патологии.

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

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

## Литература / References

1. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (18): 2352–71.
2. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (6): 529–30.
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–4.
4. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected-interim guidance, March 13, 2020. World Health Organization, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
5. 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.
6. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95 (7): 834–47.
7. Maglakelidze N, Manto KM, Craig TJA. A review: does complement or the contact system have a role in protection or pathogenesis of COVID-19? *Pulm Ther* 2020; 6 (2): 169–76.
8. 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.
9. Gando S, Fujishima S, Saitoh D. Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Study Group. et al; The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thromb Res* 2020; 191: 15–21.
10. Helms J, Tacquard C, Severac F. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) et al; High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46 (6): 1089–98.
11. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81 (2): e16–e25.
12. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 2020; 127: 104354.
13. Cohen G, Riahi Y, Alpert E, Gruzman A, Sasson S. The roles of hyperglycaemia and oxidative stress in the rise and collapse of the natural protective mechanism against vascular endothelial cell dysfunction in diabetes. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113 (4–5): 259–67.
14. LiSen, Wanglixin, ZhangBiao et al. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. *Diabetes Metab J* 2019; 43 (3): 319. DOI: 10.4093/dmj.2018.0060
15. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T et al. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 (2): 148–58. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00379-4
16. 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
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Holger MochEndothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395 (10234): 1417–18.
18. Sestan M et al. Virus-induced interferon- $\gamma$  causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycaemic control in obesity. *Immunity* 2018; 49: 164–77.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.05.005
19. Williams R, Karuranga S, Malanda B et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108072
20. Hill MA, Mantzoros Ch, Sowers JR et al. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism* 2020; 107: 154217. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154217
21. Bode B, Garrett V, Messler J et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. [https://glytec-systems.com/wp-content/uploads/Sage.Glycemic-Characteristics-and-Clinical-Outcomes-of-Covid-19-Patients.FINAL\\_.pdf](https://glytec-systems.com/wp-content/uploads/Sage.Glycemic-Characteristics-and-Clinical-Outcomes-of-Covid-19-Patients.FINAL_.pdf)
22. Ranucci M. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (7): 1747–51. DOI: 10.1111/jth.14854

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Беликина Дарья Викторовна** – аспирант каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ  
**Darya V. Belikina** – Graduate Student, Privolzhsky Research Medical University

**Некрасова Татьяна Анатольевна** – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ  
**Tatiana A. Nekrasova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University

**Мальшева Екатерина Сергеевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: kayash3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6588-1011; eLibrary SPIN: 6756-430

**Ekaterina S. Malysheva** – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: kayash3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6588-1011; eLibrarySPIN:6756-4301

**Стронгин Леонид Григорьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: malstrong@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729 ; eLibrary SPIN: 9641-8130

**Leonid G. Strongin** – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: malstrong@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729; eLibrary SPIN: 9641-8130

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

# Современный взгляд на место самоконтроля глюкозы крови в управлении сахарным диабетом

Т.Ю. Демидова, В.М. Плахотняя

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
t.y.demidova@gmail.com

## Аннотация

Одним из ключевых элементов эффективного управления сахарным диабетом, наряду с медикаментозной терапией, рекомендациями по питанию и уровню физической активности, обучением пациентов, является самоконтроль гликемии. Несмотря на стремительное развитие технологий и появление в клинической практике систем непрерывного мониторинга гликемии, метод самоконтроля с помощью глюкометра не теряет своей актуальности. Данный обзор посвящен современным методам контроля уровня глюкозы и их роли в управлении сахарным диабетом в настоящее время и в будущем.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, самоконтроль глюкозы крови, непрерывное мониторинг гликемии.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М. Современный взгляд на место самоконтроля глюкозы крови в управлении сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 50–54. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0024

## Modern perspective on the role of blood glucose self-monitoring in management of diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
t.y.demidova@gmail.com

## Abstract

Self-monitoring of blood glucose is one of the most important elements of effective management of diabetes mellitus (DM), together with drug therapy, dietary and physical activity recommendations, and patient education. Despite the rapid development of technologies and the introduction of continuous glycemic monitoring systems into clinical practice, self-monitoring of blood glucose does not lose its relevance. This review focuses on current methods of glucose control and their role in DM management.

**Key words:** diabetes mellitus, self-monitoring of blood glucose, continuous glucose monitoring.

**For citation:** Demidova T.Yu., Plakhotnyaya V.M. Modern perspective on the role of blood glucose self-monitoring in management of diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 50–54. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0024

## Введение

Одним из ключевых элементов эффективного управления сахарным диабетом (СД), наряду с медикаментозной терапией, рекомендациями по питанию и уровню физической активности, обучением пациентов, является самоконтроль гликемии. Получаемые пациентом результаты измерений используются им для принятия решений в различных жизненных ситуациях, для предотвращения эпизодов гипо- и гипергликемии, а также помогают врачу судить о степени компенсации нарушений углеводного обмена и соответственно корректировать тактику ведения пациентов с СД.

Согласно российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД от 2019 г. для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется применять индивидуальные глюкометры [1]. Но на сегодняшний день в арсенале врача есть и другие методы контроля уровня гликемии.

## Методы контроля уровня гликемии

В настоящее время для контроля уровня гликемии доступны две отличные друг от друга технологии – глюко-

метрия и непрерывное мониторинг гликемии (НМГ) [2].

Глюкометр определяет концентрацию глюкозы в цельной капиллярной крови. Как известно, уровни гликемии в венозной плазме на 10–15% выше, чем в цельной крови [3]. И на сегодняшний день именно венозная плазма признана эталонным образцом для измерения гликемии, так как ее исследование обеспечивает наибольшую точность анализа. На концентрацию глюкозы в венозной плазме не влияет показатель гематокрита, в отличие от гликемии в цельной крови. А по сравнению с уровнем глюкозы в сыворотке, считается, что глюкоза в плазме менее подвержена влиянию потенциальной неточности, связанной с гликолизом *in vitro*. В связи с чем было принято консенсусное решение о том, что при измерении концентрации глюкозы в цельной крови результаты следует преобразовывать в «эквивалентные значения в плазме» с использованием постоянного коэффициента 1,11 [3, 4]. Поэтому большинство глюкометров калибруются на производстве по показателям венозной плазмы [5]. Эти приборы имеют специальный математический алгоритм, по которому осуществляется перерас-

чет уровня глюкозы, полученной при измерении в капиллярной крови, на показатели гликемии в плазме крови. Таким образом, на дисплее глюкометра пользователь видит уже пересчитанное значение.

Одним из самых важных параметров в глюкометрии является точность, так как недостоверные данные измерения гликемии могут повлечь принятие неправильных терапевтических решений. В исследованиях различных глюкометров (как фотометрических, так и электрохимических) было выявлено, что не все приборы имеют заявленную высокую точность измерения. Поэтому особенно важно при принятии решений в коррекции гипогликемической терапии использовать данные приборов с доказанной точностью для минимизации негативных последствий.

Индивидуальные глюкометры могут быть оснащены программой настройки индивидуального целевого диапазона гликемии, а также передачи данных об уровне глюкозы на смартфон и персональный компьютер [1].

Системы НМГ являются принципиально новым методом контроля гликемии, который позволяет измерять показатели концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости с очень небольшими промежутками (5–15 мин) с помощью устанавливаемых подкожно датчиков. Изменения концентрации глюкозы этим методом фиксируются практически непрерывно на протяжении нескольких суток [1, 7].

### О методах непрерывного мониторинга гликемии

Доступные на сегодняшний день системы НМГ делятся на постоянное НМГ в «слепом» режиме (профессиональное НМГ), постоянное НМГ в реальном времени и флеш-мониторинг глюкозы (ФМГ). Согласно отечественным клиническим рекомендациям, устройства НМГ в реальном времени и ФМГ могут быть полезны для пациентов с СД любого типа, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, исходно проводящих самоконтроль гликемии с частотой не менее 4 раз в сутки, особенно детей и подростков, беременных женщин, а также для людей с нарушениями распознавания гипогликемии [1].

НМГ предоставляют пациентам новые возможности для улучшения гликемического контроля и качества жизни.

Согласно данным рандомизированных клинических исследований, использование НМГ позволяет снизить показатели гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в среднем на 0,25% (95% доверительный интервал – ДИ -0,45%; -0,06%) больше у пациентов с СД 2-го типа и на 0,43–0,6% (95% ДИ -0,57%; -0,29% и -0,8%; -0,3% соответственно;  $p < 0,05$  для всех) больше у лиц с СД 1-го типа, чем применение стандартного самоконтроля глюкозы крови по глюкометру [8–10]. Результаты некоторых исследований также показали, что даже кратковременное использование системы НМГ может быть полезным, так как в период ношения сенсора пациенты постоянно имеют обратную связь об изменениях глюкозы, связанных с диетой, стрессом и физической активностью. В ре-

зультате чего пациенты становятся более осведомлены о том, какие продукты вызывают более выраженные колебания гликемии или через какое время после физической нагрузки они имеют более высокий риск гипогликемии. Благодаря этим знаниям пациент может модифицировать свой образ жизни и более точно самостоятельно корректировать сахароснижающую терапию в разных жизненных ситуациях, если это необходимо [8].

Кроме того, использование НМГ связано с увеличением времени, проведенного в целевом диапазоне, сокращением времени, проведенного при гипо- и гипергликемии, и снижением вариабельности гликемии [11]. Важно отметить, что НМГ помогает не только снизить общее количество гипогликемических реакций, но и уменьшить количество тяжелых гипогликемий и сократить время пребывания пациента в состоянии гипогликемии, в том числе в состоянии ночной гипогликемии [8, 11].

Уменьшение страха перед гипогликемией, повышение чувства контроля над ситуацией и уверенности в режиме лечения улучшает качество жизни пациентов, которые используют НМГ [11].

### Почему системы НМГ полностью не заменяют самоконтроль глюкозы крови с помощью глюкометра?

Несмотря на перечисленные преимущества современных методов мониторинга гликемии они пока имеют ряд недостатков, которых нет у метода самоконтроля гликемии с помощью индивидуальных глюкометров.

Во-первых, некоторые устройства НМГ требуют калибровки пользователем по уровню глюкозы крови, измеренной по глюкометру, частота которой зависит от устройства. То есть для получения точных измерений с помощью этих приборов все равно требуется применение глюкометрического метода самоконтроля. Новое поколение устройств НМГ калибруется на этапе производства на заводе и не нуждаются в калибровке во время использования [2, 8]. Но при использовании большинства систем НМГ для принятия решений об изменении лечения только данных с устройства НМГ недостаточно и необходимо проведение самоконтроля уровня глюкозы крови методом глюкометрии. Такие устройства НМГ, требующие измерения гликемии с помощью глюкометра перед принятием решения, называются «дополняющими». На сегодняшний день, только две системы НМГ разрешены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration, FDA) для использования у пациентов с СД без необходимости повторной проверки уровня глюкозы крови с помощью глюкометрии – это система флеш-мониторинга FreeStyle Libre и мобильная система НМГ Dexcom G5 Mobile. Такие устройства называются «неадъонктивными» [2]. Несмотря на это, в клинических рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) по ведению пациентов с СД от 2021 г. отмечается, что устройства НМГ можно безопасно и эффективно использовать без регулярного подтверждающего самоконтроля с помощью глюкометрии только у пациентов

с хорошо контролируемым СД 1-го типа, которые имеют низкий риск тяжелой гипогликемии. Данные стандарты оказания медицинской помощи закрепляют, что люди, использующие устройства НМГ, должны уметь и иметь возможность выполнять самоконтроль уровня глюкозы в крови, чтобы откалибровать свой монитор и/или проверить показания гликемии, если ее значения по устройству НМГ не соответствуют ощущаемым симптомам [2]. Кроме этого, проведение самоконтроля требуется в течение первых 24 ч после установки нового датчика, а также при приеме новых лекарственных средств, которые могут повлиять на работу датчика [12]. А в российских Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД от 2019 г. делается акцент на том, что в настоящее время НМГ в реальном времени и ФМГ могут быть использованы только в дополнение к традиционному самоконтролю гликемии и полностью не заменяют его [1].

Во-вторых, устройства НМГ измеряют уровень глюкозы крови в интерстициальной жидкости. Как известно, между плазмой и интерстициальной жидкостью существует «время задержки», следовательно, значения глюкозы в интерстиции могут отставать от реальных значений концентрации глюкозы в крови, что может привести к потере точности, особенно во время быстрых изменений уровня гликемии [7, 8]. «Время задержки» может составлять от 5 до 20 мин, что является критичным в случае резкого падения уровня гликемии и развитии гипогликемического состояния [8]. В этих случаях применение метода самоконтроля с помощью глюкометра является более точным и надежным методом измерения глюкозы крови.

В-третьих, точность систем для самоконтроля регулируется требованиями, установленными Международной организацией по стандартизации (International Organisation for Standardization, ISO). Согласно стандарту ISO 15197:2013 (опубликован в 2013 г., пересмотр и подтверждение в 2018 г.), критериями точности системы контроля глюкозы являются:

1) 95% всех измерений глюкозы, выполненных глюкометром, не должны отклоняться от референсных значений более чем на  $\pm 15\%$  при концентрации глюкозы  $\geq 5,55$  ммоль/л и не более чем на  $\pm 0,83$  ммоль/л при значениях  $< 5,55$  ммоль/л;

2) не менее 99% результатов измерений должны попадать в зону А и В Согласованной сетки ошибки Паркс для СД 1-го типа, т.е. не влиять или иметь небольшое влияние на клинические исходы [13–15].

Кроме того, ISO 15197:2013 регламентирует, что для обеспечения точности системы необходимо тестировать три разные партии продукта, например тест-полосок. Это дает конечному пользователю уверенность в точности средства самоконтроля при переходе от одной партии к другой [13].

В свою очередь, для систем НМГ не существует стандарта, эквивалентного ISO 15197: 2013, рекомендации по минимальной точности устройств НМГ все еще находятся в стадии формирования [13].

Чаще всего для оценки точности устройства НМГ используется расчет показателя средней абсолютной величины относительной погрешности (MARD). MARD определяется как среднее значение суммы разностей между эталонными показаниями гликемии и показаниями датчиков, деленной на количество наблюдений [12]. Эта методика имеет ряд недостатков, а также большое количество факторов, которые влияют на оценку MARD [16]. Несмотря на это, показатель MARD позволяет охарактеризовать аналитическую точность устройства НМГ. Данные MARD для разных систем НМГ позволяют сделать вывод, что по мере своего развития технология становится более точной. В то время как более старые системы имели MARD до 15 или 20%, новые устройства НМГ имеют MARD 9–11%. Согласно консенсусному решению экспертов, считается, что система НМГ с MARD  $< 10\%$  имеет хорошие аналитические характеристики и ее результаты измерения могут быть использованы для определения необходимой дозы инсулина [12]. Значения MARD не могут быть напрямую сравнены или преобразованы в значения точности, определяемой требованиями ISO 15197: 2013 [8]. Поэтому требуется разработка специального стандарта точности систем НМГ.

Отсутствие такого стандарта означает, что на настоящий момент нет документа, который бы обязывал производителя тестировать несколько различных партий датчиков в рамках предмаркетинговой оценки. А это значит, что при замене старого датчика на новый из другой партии точность устройства НМГ может быть ниже. Кроме того, есть сообщения о том, что на точность системы НМГ может оказывать влияние место установки датчика, например в области живота или на руке. Также имеются данные, что даже при установке двух датчиков системы НМГ в непосредственной близости друг от друга результаты их измерений могут отличаться [13]. В связи с этим на сегодняшний день метод самоконтроля гликемии с помощью глюкометра признается более точным.

Еще одним ограничением для повсеместного применения устройств НМГ является их достаточно высокая стоимость. Ввиду этого системы НМГ пока не могут решить проблему недостаточного ежедневного контроля гликемии у пациентов, которые ограничивают количество измерений уровня глюкозы крови методом самоконтроля из-за стоимости тест-полосок [8].

Становится очевидно, что на сегодняшний день системы НМГ не могут полностью заменить самоконтроль гликемии с помощью глюкометра, и, кроме того, в ближайшем будущем эти два метода будут не конкурирующими, а дополняющими, что позволит обеспечить наиболее эффективное управление СД. Так, ограничения метода самоконтроля гликемии (недостаточный контроль вариабельности гликемии, особенно ночной и постпрандиальной, пропуск гипергликемических или гипогликемических эпизодов из-за больших перерывов между измерениями, выполняемых в основном в дневное время) могут быть нивелированы дополнительным использованием устройства НМГ. И, в свою очередь, метод самоконтроля будет абсолютно необходим пациентам, ис-

пользующим НМГ, для принятия решения в случаях резких изменений концентрации глюкозы крови, а также для калибровки и подтверждения точности измерений системы НМГ.

### Направления развития метода самоконтроля глюкозы крови

Несмотря на долгую историю применения методов самоконтроля глюкозы крови, развитие метода не стоит на месте. Уже сейчас на рынке представлены глюкометры, которые обладают дополнительными функциями, которые позволяют сделать процесс контроля и интерпретации полученных результатов более удобным и простым. Кроме того, системы для самоконтроля глюкозы совершенствуются производителями с целью еще большего повышения точности измерений.

Многие пациенты, использующие метод самоконтроля гликемии, не ведут структурированные дневники самоконтроля. По некоторым данным, только 42% пациентов с СД 1-го типа и 29% с СД 2-го типа в России регулярно ведут дневники самоконтроля. С этой точки зрения полезными для пациента функциями современных глюкометров является сохранение данных об измерении гликемии в памяти прибора, а также возможность синхронизации с различными приложениями на смартфоне и с персональным компьютером, которые могут быть использованы в качестве дневника самоконтроля, а также могут помочь интерпретировать результаты измерений [15]. Данные, которые глюкометр передает, могут быть использованы для удаленного мониторинга [1]. Внедрение дистанционного телемедицинского мониторинга пациентов с СД, которые проводят самоконтроль уровня глюкозы крови, является перспективным направлением. С помощью этой технологии пациенты смогут информировать своего лечащего врача о результатах измерений гликемии, а тот, в свою очередь, давать рекомендации по коррекции терапии или необходимых мерах изменения поведения при необходимости. Такой вид сбора и интерпретации данных в сочетании с возможностью обратной связи с пациентом позволит врачу-эндокринологу своевременно выявлять неблагоприятные тенденции и изменять план лечения в соответствии с ними. Таким образом, дистанционный мониторинг может не только улучшить гликемический контроль, а также повысить качество жизни пациентов [17].

Кроме того, на сегодняшний день некоторые глюкометры оснащены программой выявления закономерностей (трендов, паттернов) гликемии. С помощью этой технологии глюкометр анализирует имеющиеся в памяти устройства значения глюкозы крови с учетом заданных целевых значений гликемии, а затем предупреждает пациента о выявленных трендах к развитию гипо- или гипергликемии [15]. Это еще один инструмент, который помогает пациенту интерпретировать полученные при

самоконтроле результаты, а также является важной дополнительной информацией для лечащего врача.

Немаловажным является наличие в современных глюкометрах технологии автокодирования. Как известно, кодирование (введение номера кода вручную или установка чипа с кодом в глюкометр) необходимо проводить каждый раз перед началом использования новой партии тест-полосок. Однако многие пациенты допускают ошибки при установке кода тест-полосок или не выполняют кодирования вовсе. Это может приводить к погрешности измерений уровня глюкозы крови как в сторону завышения, так и занижения показателя (в пределах от -37 до 29%). По данным клинических исследований, использование пациентами неправильно кодированного глюкометра для определения необходимой дозы инсулина может привести к значительным ошибкам в дозировке, что потенциально может вызвать краткосрочные и долгосрочные осложнения. В то же время было показано, что глюкометры, использующие автокодирование для определения глюкозы крови, позволяют избежать этих ошибок. Глюкометры с технологией автокодирования обеспечивают большую уверенность пациента в точности измерений уровня глюкозы в крови и сокращают риск ошибок в расчете необходимой дозы инсулина, связанных с погрешностями тест-системы [5].

Дальнейшее развитие технологии самоконтроля глюкозы крови позволит сделать процесс более удобным для пациента, а результаты измерений более точными. В сочетании с обучением пациента правилам и частоте самоконтроля это позволит улучшить показатели гликемического контроля и, соответственно, клинические исходы заболевания.

### Заключение

Развитие медицинских технологий для управления СД не стоит на месте. Уже сегодня для пациентов доступны системы НМГ, которые позволяют получить больше информации об их амбулаторном гликемическом профиле, оценить такие важные показатели, как время нахождения в целевом диапазоне и вариабельность гликемии, помогают отслеживать и вовремя реагировать на развитие гипогликемических состояний. Несмотря на это, метод самоконтроля глюкозы крови с помощью глюкометра не теряет своей актуальности и пока не может быть полностью заменен использованием устройств для НМГ. Нам также кажется, что свое место в лечении людей с СД самоконтроль гликемии не потеряет и в будущем, а будет развиваться в направлении повышения точности измерений и упрощения интерпретации данных самим пациентом.

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

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

## Литература / References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition. Diabetes mellitus. 2019; 22 (S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
2. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. American Diabetes Association. Diabetes Care 2021; 44 (S1): S85–S99. DOI: 10.2337/dc21-S007
3. Kotwal N, Pandit A. Variability of capillary blood glucose monitoring measured on home glucose monitoring devices. Indian J Endocrinol Metab 2012; 16 (Suppl. 2): S248–S251. DOI: 10.4103/2230-8210.104052
4. Higgins C. Measurement of circulating glucose: The problem of inconsistent sample and methodology. Acutecaretesting.org. 2008. <https://acutecaretesting.org/en/articles/measurement-of-circulating-glucose-the-problem-of-inconsistent-sample-and-methodology>
5. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент лечения сахарного диабета. Медицинский совет. 2013; 1: 90–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-1-2-90-97 [Mayorov A.Yu., Melnikova O.G., Filippov Yu.I. Self-monitoring of blood glucose: an indispensable component of diabetes treatment. Meditsinskiy sovet. 2013; 1–2: 90–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-1-2-90-97 (in Russian).]
6. Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Циберкин А.И. и др. Динамика развития методов контроля гликемии от инвазивных к неинвазивным. Актуальные перспективы. Сахарный диабет. 2016; 19 (5): 397–405. DOI: 10.14341/DM7760 [Babenko A.Yu., Kononova Yu.A., Tsiberkin A.I. et al. The dynamics of invasive and noninvasive blood glucose monitoring methods: Recent trends. Diabetes mellitus. 2016; 19 (5): 397–405. DOI: 10.14341/DM7760 (in Russian).]
7. Демидова Т.Ю., Титова В.В., Неудахина В.О. Система флеш-мониторирования глюкозы в клинической практике ведения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Доктор.Ру. 2020; 19 (2): 33–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-33-39 [Demidova T.Yu., Titova V.V., Neudakhina V.O. Flash Glucose Monitoring in Clinical Management of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2020; 19 (2): 33–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-33-39 (in Russian).]
8. Janapala RN, Jayaraj JS, Fathima N et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-analysis. Cureus 2019; 11 (9): e5634. DOI: 10.7759/cureus.5634
9. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317 (4): 371–8. DOI: 10.1001/jama.2016.19975
10. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317 (4): 379–87. DOI: 10.1001/jama.2016.19976
11. Stone JY, Bailey TS. Benefits and limitations of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. Expert Rev Endocrinol Metab 2020; 15: 1–9. DOI: 10.1080/17446651.2020.1706482
12. Alcántara-Aragón V. Improving patient self-care using diabetes technologies. Ther Adv Endocrinol Metab 2019; 10: 2042018818824215. DOI: 10.1177/2042018818824215.
13. Freckmann G, Pleus S, Grady M et al. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. J Diabetes Sci Technol 2019; 13 (3): 575–83. DOI: 10.1177/1932296818812062
14. ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Last reviewed and confirmed in 2018. <https://www.iso.org/standard/54976.html>
15. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Терехова А.Л. Управление сахарным диабетом. Новая эпоха самоконтроля: выявление тенденций и закономерностей гликемии. Сахарный диабет. 2017; 20 (6): 441–8. DOI: 10.14341/DM8254 [Petunina N.A., Goncharova E.V., Terekhova A.L. Management of diabetes mellitus. The new period of self-control: detection of glucose trends and patterns. Diabetes mellitus. 2017; 20 (6): 441–8. DOI: 10.14341/DM8254 (in Russian).]
16. Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G et al. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. J Diabetes Sci Technol 2020; 14 (1): 135–50. DOI: 10.1177/1932296819855670
17. Coughlin SS. Mobile technology for self-monitoring of blood glucose among patients with type 2 diabetes mellitus. Mhealth 2017; 3: 47. DOI: 10.21037/mhealth.2017.10.03

## 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; ORCID: 0000-0001-6385-540X; Scopus Author ID: 7003771623; eLIBRARY.RUSPIN: 9600-9796

**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; Scopus Author ID: 7003771623; eLIBRARY.RUSPIN: 9600-9796

**Плахотная Виктория Михайловна** – клин. ординатор каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vplahotnyaya@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3826-0935; eLIBRARY.RU SPIN: 2060-2501

**Viktoria M. Plakhotnyaya** – Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vplahotnyaya@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3826-0935; eLIBRARY.RU SPIN: 2060-2501

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

Приглашаем Вас на научно-медицинское мероприятие в рамках двух вебинаров  
**«Современный статус диабетологии в новой реальности»**



**Лекторы:**

**ТАТЬЯНА ЮЛЬЕВНА ДЕМИДОВА**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

**ГАГИК РАДИКОВИЧ ГАЛСТЯН**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

28.05.2021

16:00 (мск)

**Традиционная глюкометрия vs непрерывное мониторирование глюкозы. Актуальные тенденции самоконтроля глюкозы в диабетологии**

*Татьяна Юльевна Демидова*

[Перейти к вебинару](#)



**Персонализированный подход в управлении сахарным диабетом: исследование PDM-ProValue**

04.06.2021

16:00 (мск)

**Ценность достоверных значений гликемии в практике эндокринолога**

*Татьяна Юльевна Демидова*

[Перейти к вебинару](#)



**Влияние персонализированного подхода на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2-го типа**

*Гагик Радикович Галстян*

Сайт трансляции: [endo-club.ru](http://endo-club.ru)

# Молекулярно-генетические предикторы развития злокачественных новообразований при сахарном диабете 2-го типа

И.А. Беляева<sup>1</sup>, А.К. Овсянникова<sup>2</sup>, Д.Ю. Зубарева<sup>3</sup>, О.Д. Рымар<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия  
aknikolaeva@bk.ru

## Аннотация

В обзоре обсуждаются вопросы, связанные с ассоциацией сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и злокачественных новообразований. Приведены данные многоцентровых исследований США, Китая, Канады о повышенном риске злокачественных новообразований у лиц с СД 2, выявлены возможные механизмы их совместного развития. Рассмотрены рак молочной железы, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, холангиокарцинома, рак мочевыводящих путей как наиболее частые локализации злокачественных новообразований у лиц с СД 2. Обсуждены проблемы и перспективы разработки общих генетических маркеров в развитии данных нозологий. Проблема взаимоотношения СД 2 и злокачественных новообразований изучается давно, показана высокая корреляция между этими двумя на первый взгляд не связанными патологиями. Гиперинсулинемия, хроническое воспаление и гипергликемия, часто наблюдаемые у лиц с СД 2, могут привести к увеличению роста опухоли.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования, генетические предикторы, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, холангиокарцинома, рак мочевыводящих путей.

**Для цитирования:** Беляева И.А., Овсянникова А.К., Зубарева Д.Ю., Рымар О.Д. Молекулярно-генетические предикторы развития злокачественных новообразований при сахарном диабете 2-го типа. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 56–59. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0025

## Molecular-genetic predictors of malignant neoplasms in type 2 diabetes mellitus

Irina A. Belyaeva<sup>1</sup>, Alla K. Ovsyannikova<sup>2</sup>, Dar'ya Yu. Zubareva<sup>3</sup>, Oksana D. Rymar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia  
aknikolaeva@bk.ru

## Abstract

The review is dedicated to issues that are related to type 2 diabetes mellitus and malignant neoplasms. The data of multicenter studies of the USA, China, Canada, regarding the increased risk of malignant neoplasms for people with type 2 diabetes mellitus is presented, the presumptive mechanisms are indicated. Breast cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, cholangiocarcinoma, and urinary tract cancer are considered as the most frequent localizations of malignant neoplasms for people with type 2 diabetes mellitus. The problems and prospects for the development of genetic markers are discussed. The problem of interrelationship between type 2 diabetes mellitus and malignant neoplasms had attracted the attention of researchers for a long time; a high correlation has been shown between these two pathologies. Hyperinsulinemia, chronic inflammation, and hyperglycemia often observed in individuals with type 2 diabetes mellitus can lead to increased tumor growth.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, malignant neoplasms, genetic markers, breast cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, cholangiocarcinoma, urinary tract cancer.

**For citation:** Belyaeva I.A., Ovsyannikova A.K., Zubareva D.Yu., Rymar O.D. Molecular-genetic predictors of malignant neoplasms in type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 56–59. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0025

В настоящее время во всем мире изучается связь между сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и злокачественными новообразованиями (ЗНО). Показано, что гиперинсулинемия, гипергликемия и хроническое воспаление, которые часто наблюдаются у лиц с СД 2, могут привести к усилению роста опухоли. Однако, несмотря на множество исследований в данной области, молекулярно-

но-генетические механизмы, обуславливающие одновременное развитие и взаимовлияние этих двух нозологий, не полностью понятны [1–3].

Первые исследования, показывающие особенности клеточного метаболизма новообразований при СД 2, проводились достаточно давно. В начале 1920-х годов Отто Варбург продемонстрировал уникальную особен-

ность раковых клеток, а именно повышенное поглощение глюкозы и секрецию молочной кислоты даже в присутствии кислорода. Однако это открытие привело ученого к ложным выводам. Полагая, что причина канцерогенеза заключается в нарушении клеточного дыхания, он утверждал, что открытый им эффект является первопричиной заболевания [4]. Позже было установлено, что открытый им «эффект Варбурга» является лишь следствием. В связи с выявленными особенностями катаболизма опухолевых клеток исследователи заинтересовали поведение клеток в условиях гипергликемии. Установлено, что гипергликемия ускоряет опухолевую прогрессию за счет усиления пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток [5]. Длительная гипергликемия приводит к выработке широкого спектра провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухолей  $\alpha$ , циклооксигеназа-2. Эти факторы тесно связаны с развитием опухолей, могут стимулировать экспрессию онкогенов, способствовать пролиферации опухолевых клеток, ингибировать апоптоз и даже индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход [6, 7].

Таким образом, проблема взаимоотношения СД 2 и ЗНО является актуальным аспектом в эндокринологии и онкологии и требует более детального изучения на молекулярно-генетическом уровне. Для выделения генов-кандидатов, которые могут приводить к одновременному развитию этих двух нозологий, необходимо выявить наиболее частые локализации ЗНО при СД.

**Частые локализации ЗНО при СД 2.** Большое значение исследователи выделяют взаимосвязи позднего развития СД 2 и рака молочной железы (РМЖ). Был определен 20% риск развития РМЖ у лиц с СД 2, при этом на фоне инсулинотерапии риск был более высокий, чем при приеме пероральных сахароснижающих препаратов, а при использовании метформина – значительно меньше [8, 9]. Наибольшая корреляция определяется для жительниц Европы (отношение шансов – ОШ 1,88; 95% доверительный интервал – ДИ 1,56–2,25), в меньшей степени Америки (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,12–1,20), для Азии взаимосвязь минимальна [10]. Неконтролируемая гипергликемия также является независимым предиктором повреждения ДНК, неопластической трансформации клеток молочной железы [11] и увеличения пролиферации клеток РМЖ [7].

СД 2 является фактором риска и проявлением рака поджелудочной железы (РПЖ) [12]. Имеются многочисленные данные по ассоциации РПЖ и СД 2. В метаанализе, включающем 35 когортных исследований, суммарный риск составлял 1,93 (ДИ 95%), при этом риск не имел связи с географическим месторасположением, полом, употреблением алкоголя, индексом массы тела и курения [13]. Однако это исследование выявило обратную корреляцию между стажем диабета и риском рака; наибольший риск РПЖ был обнаружен в течение первого года заболеваний, что заставляет пересмотреть причинно-следственные связи. Появилась теория «обратной причины», основываясь на которой, рак предшествует диа-

бету, являясь первым его клиническим проявлением [14]. В ходе исследования университета Ротчестера, штат Массачусетс, была изучена когорта более 2 тыс. пациентов с установленным впервые диагнозом РПЖ. Выяснилось, что за  $6,2 \pm 0,7$  мес до дебюта РПЖ пациентам был выставлен диагноз СД 2 в соответствии с рекомендациями Национальной группы по изучению диабета (National Diabete Data Groupe). Исследователи пришли к выводу, что РПЖ был причиной нарушений гомеостаза глюкозы, и при установлении диагноза СД 2 необходимо внимательно изучать наследственный анамнез, обращать внимание на индекс массы тела и другие факторы риска. Однако стаж диабета более 10 лет также был ассоциирован с высоким риском развития РПЖ [13]. Изучение и формирование молекулярно-генетических маркеров значительно облегчит задачу скрининга и дифференциально-диагноза РПЖ.

Колоректальный рак (КРР) является одной из самых актуальных проблем современной онкологии. Риск КРР был оценен на 27% выше у пациентов с СД 2, чем в контрольной группе лиц с нормогликемией [15]. Наличие СД 2 в анамнезе также негативно сказывается на прогнозе – выживаемость при КРР будет на 5 лет меньше [16]. Гипергликемия и резистентность к инсулину были предположены в качестве основных механизмов, связывающих СД 2 и КРР. Инсулин может напрямую стимулировать рост и митотическую активность раковых клеток и косвенно влиять на канцерогенез, увеличивая биодоступность инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [17], который оказывает митогенное и антиапоптотическое действие на клетки КРР. Кроме того, инсулин и ИФР-1 также участвуют в развитии устойчивости к химиотерапевтическим лекарственным средствам [18]. Было высказано предположение, что замедление кишечной перистальтики и запор, которые чаще встречаются у лиц с СД 2, могут привести к длительному воздействию токсинов на слизистую оболочку толстой кишки и потенциальных канцерогенов [19].

Среди новообразований органов мочевыводящей системы наибольшую корреляцию с СД 2 показали карцинома почки и мочевого пузыря. Пациенты с СД 2 обладали повышенным риском развития рака мочевого пузыря и худшим прогнозом [20]. Нецелевые значения показателей углеводного обмена ( $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ ) увеличивают риск не только последующего рецидива рака мочевого пузыря, но и ранних постоперационных осложнений [21]. Частые сопутствующие заболевания при СД 2, такие как гипертоническая болезнь и диабетические осложнения (диабетическая нефропатия с исходом в терминальную почечную недостаточность), могут также увеличить риск развития рака почки. Нарушение экскреторной функции почек при хронической болезни почек (ХБП) приводит к более высоким уровням циркулирующих канцерогенов, токсинов и подавлению иммунитета: факторам, которые могут лежать в основе патогенетического механизма рака почки при ХБП [22]. Риск инфекции мочевыводящих путей повышен при СД 2 и также связан с развитием рака мочевого пузыря [23].

СД 2 также ассоциируется с повышенным риском развития холангиокарциномы (ХГЦ) [24]. В некоторых исследованиях СД 2 считался независимым фактором риска развития желчнокаменной болезни [25], которая является одним из основных факторов риска развития ХГЦ. Воспалительные цитокины, продуцируемые жировыми тканями, такие как интерлейкин-6, белок-хемоаттрактант моноцитов и ингибитор активатора плазминогена-1, могут играть важную роль в канцерогенезе, прогрессировании рака и плохом прогнозе. Это могут быть механизмы, которые при СД 2 способствуют прогрессии ХГЦ [26].

**Гены, ассоциированные с СД 2 и ЗНО.** С помощью полногеномного исследования GWAS (Genom-Wide Association Study) в 2010 г. выявлено 75 генов предрасположенности к СД 2 [27], однако уже через 2 года появились данные о том, что таких генов более 100 [28]. Вопреки такому большому количеству генов-предикторов исследователи пытаются выявить гены-кандидаты развития СД 2 и ЗНО. Так, изучение гена *UBE2E2* (Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 E2) представляет научный интерес с обеих сторон, он экспрессируется в поджелудочной железе, печени, жировой ткани и в инсулин-секретирующих клетках. Согласно ряду исследований, однонуклеотидные полиморфизмы гена *UBE2E2* (rs6780569, rs7612463, rs9812056) связаны с повышенным риском развития СД 2 у жителей Японии, Кореи и Китая [29]. Показано, что специфические варианты строения гена *UBE2E2* связаны с повышенным риском развития мелкоклеточного рака легкого и СД 2. Определено, что ген *UBE2E2* участвует в процессе канцерогенеза и может быть использован в качестве одного из биомаркеров метастазов аденокарциномы легких [30].

*ADAMTS9* (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 9) участвует в расщеплении протеогликанов, контроле формы органов во время внутриутробного развития и ингибировании ангиогенеза, широко экспрессируется, в том числе в скелетных мышцах и поджелудочной железе. Однонуклеотидный полиморфизм rs4607103 связан с повышенным риском СД 2 [31]. Длинные некодирующие РНК *ADAMTS9* играют важную роль в развитии и прогрессии рака мочевого пузыря [32]. Частота метилирования промотора *ADAMTS9* при первичном РПЖ и при КРР была значительно выше, чем в нормальных тканях [33].

*CDKN2A* (Cyclin dependent kinase inhibitor 2A) влияет на риск развития СД 2 с помощью как островковых, так и не

островковых механизмов [31]. Кроме этого, изменения в *CDKN2A* являются ранними предикторами развития РПЖ [34]. Гиперметилование промотора *CDKN2A* было описано в 12–51% случаев КРР и являлось неблагоприятным прогностическим фактором [35]. Метилирование *CDKN2A* не было обнаружено ни в одной нормальной слизистой оболочке желудка; однако промотор *CDKN2A* был метилирован в 30,4% образцов рака желудка, с 35,0% метилирования при диффузном типе и 26,9% при раке кишечного типа [36]. Метилирование промотора *CDKN2A* было связано с повышенным риском ГЦК, что потенциально может быть маркером развития ГЦК [37].

*IGF1R* (Insulin like growth factor 1 receptor) избыточно экспрессируется в большинстве злокачественных тканей, где он действует как антиапоптотический агент, усиливая выживание клеток. *IGF-1R* может играть важную роль в канцерогенезе и росте опухоли у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы и с СД 2 [38]. Экспрессия *IGF1R* в эпителиальных клетках была связана с повышенным риском последующего РМЖ [39]. Однонуклеотидная последовательность rs16128 может выступать в качестве фактора стимулирования в патогенезе рака желудка [40]. *IGF1R* был связан с пограничным повышенным риском летального рака простаты [41].

*NOTCH2* (Notch receptor 2) функционирует в качестве рецептора для мембраносвязанных лигандов и стимулирует развитие сосудов, почек и печени. Измененная экспрессия гена *NOTCH2* может участвовать в патогенезе СД 2, а также в развитии микрососудистых осложнений [42]. Экспрессия тесно связана с КРР и обуславливает ускорение роста опухоли [43]. Однонуклеотидный полиморфизм rs11249433 ассоциирован с РМЖ [44, 45].

## Заключение

В связи с растущей пандемией хронических неинфекционных заболеваний понимание того, как гипергликемия способствует неопластической трансформации, и поиск генетических предикторов развития ЗНО при СД 2 поможет разработать персонализированный и эффективный подход к профилактике и лечению. Необходимы глобальные исследования по изучению генетических предикторов СД 2 и ЗНО, особенно при ХГЦ, КРР, РМЖ, РПЖ.

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

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

## Литература / References

- Hope C, Robertshaw A, Cheung K L et al. Relationship Between HbA1c and Cancer in People With or Without Diabetes: A Systematic Review. *Diabet Med* 2016; 33 (8): 1013–25. DOI: 10.1111/dme.13031
- Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev* 2015; 95 (3): 727–48. DOI: 10.1152/physrev.00030.2014
- Chowdhury TA, Jacob P. Challenges in the Management of People With Diabetes and Cancer. *Diabet Med* 2019; 36 (7): 795–802. DOI: 10.1111/dme.13919
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123 (3191): 309–14. DOI: 10.1126/science.123.3191.309
- Li W, Zhang X, Sang H et al. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38 (1): 327. DOI: 10.1186/s13046-019-1309-6
- Joshi S, Liu M, Turner N. Diabetes and its link with cancer: providing the fuel and spark to launch an aggressive growth regime. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 390863. DOI: 10.1155/2015/390863
- Hou Y, Zhou M, Xie J et al. High glucose levels promote the proliferation of breast cancer cells through GTPases. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017; 9: 429–36. DOI: 10.2147/BCTT.S135665
- Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer* 2012; 19:793–803. DOI: 10.1530/ERC-12-0242
- Linkeviciute-Ulinskiene D, Patasius A, Zabuliene L et al. Increased Risk of Site-Specific Cancer in People with Type 2 Diabetes: A National Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (1): 246. DOI: 10.3390/ijerph17010246

10. Liao S, Li J, Wei W et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12 (4): 1061–5.
11. Yuasa K, Aoki N, Hijikata T. JAZF1 promotes proliferation of C2C12 cells, but retards their myogenic differentiation through transcriptional repression of MEF2C and MRF4—Implications for the role of Jazf1 variants in oncogenesis and type 2 diabetes. *Exp Cell Res* 2015; 336 (2): 287–97. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.06.009
12. De Souza A, Irfan K, Masud F, Saif MW. Diabetes Type 2 and Pancreatic Cancer: A History Unfolding. *JOP* 2016; 17 (2): 144–8.
13. Ben Q, Xu M, Ning X et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47 (13): 1928–37. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.03.003
14. Grote VA, Rohrmann S, Nieters A et al. Diabetes mellitus, glycated haemoglobin and C-peptide levels in relation to pancreatic cancer risk: a study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Diabetologia* 2011; 54 (12): 3037–46. DOI: 10.1007/s00125-011-2316-0
15. Gonzalez N, Prieto I, Del Puerto-Nevado L et al. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget* 2017; 8 (11): 18456–85. DOI: 10.18632/oncotarget.14472
16. Zhu B, Wu X, Wu B et al. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0176068. DOI: 10.1371/journal.pone.0176068
17. Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72: 919–25. DOI: 10.1136/jech-2018-210651
18. Vigneri PG, Tirrò E, Pennisi MS et al. The insulin/IGF system in colorectal cancer development and resistance to therapy. *Front Oncol* 2015; 5: 230. DOI: 10.3389/fonc.2015.00230
19. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J National Cancer Institute* 2005; 97 (22): 1679–87. DOI: 10.1093/jnci/dji375
20. Xu Y, Huo R, Chen X, Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (46): e8588. DOI: 10.1097/MD.00000000000008588
21. Tai YS, Chen CH, Huang CY et al. Diabetes mellitus with poor glycemic control increases bladder cancer recurrence risk in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31 (3): 307–14. DOI: 10.1002/dmrr.2614
22. Russo P. End stage and chronic kidney disease: associations with renal cancer. *Front Oncol* 2012; 2: 28. DOI: 10.3389/fonc.2012.00028
23. El-Mosalamy H, Salman TM, Ashmawey AM, Osama N. Role of chronic E. coli infection in the process of bladder cancer—an experimental study. *Infectious Agents and Cancer* 2012; 7: 19. DOI: 10.1186/1750-9378-7-19
24. Huang YJ, Wu AT, Chiou HY et al. Interactive role of diabetes mellitus and female sex in the risk of cholangiocarcinoma: A population-based nested case-control study. *Oncotarget* 2017; 8 (4): 6642–51. DOI: 10.18632/oncotarget.14254
25. Rousseau MC, Parent ME, Pollak MN, Siemiatycki J. Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada. *Int J Cancer* 2006; 118 (8): 2105–09. DOI: 10.1002/ijc.21600
26. Li J, Han T, Xu L, Luan X. Diabetes mellitus and the risk of cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis. *Prz Gastroenterol* 2015; 10 (2): 108–17. DOI: 10.5114/pg.2015.49004
27. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Annals NY Acad Sci* 2010; 1212: 59–77. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x
28. Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS. *J Diabetes Metab* 2012; 3 (198): 6948. DOI: 10.4172/2155-6156.1000198
29. Dmitriev AA, Kashuba VI, Haraldson K et al. Genetic and epigenetic analysis of non-smallcell lung cancer with Notl-microarrays. *Epigenetics* 2012; 7 (5): 502–13. DOI: 10.4161/epi.19801
30. Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Büsselberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. *Can Treat Rev* 2018; 70: 98–111. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.08.004
31. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40 (5): 638–45. DOI: 10.1038/ng.120
32. Zhu N, Hou J, Wu Y et al. Integrated analysis of a competing endogenous RNA network reveals key lncRNAs as potential prognostic biomarkers for human bladder cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (35): e11887. DOI: 10.1097/MD.00000000000011887
33. Dubail J, Aramaki-Hattori N, Bader HL et al. A new Adams9 conditional mouse allele identifies its non-redundant role in interdigital web regression. *Genesis* 2008; 52 (7): 702–12. DOI: 10.1002/dvg.22784
34. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388 (10039): 73–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0
35. Xing X, Cai W, Shi H et al. The prognostic value of CDKN2A hypermethylation in colorectal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2013; 108 (12): 2542–8. DOI: 10.1038/bjc.2013.251
36. Lima EM, Leal MF, Burbano RR et al. Methylation status of ANAPC1, CDKN2A and TP53 promoter genes in individuals with gastric cancer. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41 (6): 539–43. DOI: 10.1590/s0100-879x2008000600017
37. Zhou Y, Wang XB, Qiu XP et al. CDKN2A promoter methylation and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; 42 (6): 529–541. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.07.003
38. Yan Y, Hu F, Wu W et al. Expression characteristics of proteins of IGF-1R, p-Akt, and survivin in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (12): e6393. DOI: 10.1097/MD.0000000000006393
39. Tamimi RM, Colditz GA, Wang Y et al. Expression of IGF1R in normal breast tissue and subsequent risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128 (1): 243–50. DOI: 10.1007/s10549-010-1313-1
40. Jiang H, Wang H, Ge F et al. The Functional Variant in the 3'UTR of IGF1 with the Risk of Gastric Cancer in a Chinese Population. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36 (3): 884–92. DOI: 10.1159/000430263
41. Ahearn TU, Peisch S, Pettersson A et al. Transdisciplinary Prostate Cancer Partnership (ToPCaP). Expression of IGF/insulin receptor in prostate cancer tissue and progression to lethal disease. *Carcinogenesis* 2018; 39 (12): 1431–7. DOI: 10.1093/carcin/bgy112
42. Rasheed MA, Kantoush N, Abd El-Ghaffar N et al. Expression of JAZF1, ABCC8, KCNJ11 and Notch2 genes and vitamin D receptor polymorphisms in type 2 diabetes, and their association with microvascular complications. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2017; 8 (6): 97–108. DOI: 10.1177/2042018817708910
43. Chu D, Zheng J, Wang W et al. Notch2 expression is decreased in colorectal cancer and related to tumor differentiation status. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (12): 3259–66. DOI: 10.1245/s10434-009-0655-6
44. Fu YP, Edvardsen H, Kaushiva A, Arhancet JP. NOTCH2 in breast cancer: association of SNP rs11249433 with gene expression in ER-positive breast tumors without TP53 mutations. *Mol Cancer* 2010; 9: 113. DOI: 10.1186/1476-4598-9-113
45. Mazur PK, Einwächter H, Lee M et al. Notch2 is required for progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (30): 13438–43. DOI: 10.1073/pnas.1002423107

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Беляева Ирина Александровна** – мл. науч. сотр. сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН

**Irina A. Belyaeva** – Res. Assist., Federal research center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

**Овсянникова Алла Константиновна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. E-mail: aknikolaeva@bk.ru

**Alla K. Ovsyannikova** – Cand. Sci. (Med.), Research Institution of Internal and Preventive Medicine. E-mail: aknikolaeva@bk.ru

**Зубарева Дарья Юрьевна** – студент 5 курса медицинского факультета, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

**Dar'ya Yu. Zubareva** – Student, Novosibirsk State University

**Рымар Оксана Дмитриевна** – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. с возложением обязанностей зав. лаб. клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

**Oksana D. Rymar** – D. Sci. (Med.), Research Institution of Internal and Preventive Medicine

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

# Низконормальные и минимально сниженные значения тиреотропного гормона: повышается ли риск развития фибрилляции предсердий?

Л.А. Луговая, Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия  
liya.lugovaya@inbox.ru

## Аннотация

Субклинический тиреотоксикоз неблагоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему, в том числе на риск развития аритмий. Данный факт в большей степени доказан для значений тиреотропного гормона (ТТГ) ниже 0,1 мМЕ/л. Однако чаще мы видим пациентов с аритмией и низконормальным ТТГ, превышающим 0,1 мМЕ/л. Патогенетические данные говорят об индивидуальном пороге чувствительности сердечно-сосудистой системы к минимальным изменениям тиреоидного статуса. В настоящем обзоре представлены данные статей и клинических рекомендаций, касающиеся риска фибрилляции предсердий у лиц с минимально сниженным и, особенно, с низконормальным ТТГ. На основании проанализированного материала можно заключить, что не только субклинический тиреотоксикоз, но и близкие к нижней границе нормы значения ТТГ ассоциируются с повышенным аритмическим риском. Отмечена необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, что может стать основой для модификации дополнительных проаритмических факторов риска у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и низконормальным уровнем ТТГ.

**Ключевые слова:** патология щитовидной железы, низконормальные значения тиреотропного гормона, фибрилляция предсердий, нарушение ритма.

**Для цитирования:** Луговая Л.А., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. Низконормальные и минимально сниженные значения тиреотропного гормона: повышается ли риск развития фибрилляции предсердий? FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 60–66. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0026

## Low-normal and minimally reduced values of thyroid-stimulating hormone: is the risk of the development of atrial fibrillation increased?

Liya A. Lugovaya, Tatyana A. Nekrasova, Leonid G. Strongin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia  
liya.lugovaya@inbox.ru

## Abstract

Subclinical thyrotoxicosis has negative effects on the cardiovascular system including the risk of arrhythmias development. This fact has been proven for TSH levels below 0.1 mIU/L. However more often we have patients with arrhythmia and low-normal TSH exceeding 0.1 mIU/L. Pathogenetic data indicate an individual threshold for the sensitivity of the cardiovascular system to minimal changes in thyroid status. This review presents data from articles and clinical guidelines regarding the risk of atrial fibrillation in individuals with minimally reduced and, especially, with low-normal TSH. On the basis of the analyzed material, it can be concluded that not only subclinical thyrotoxicosis but also low-normal TSH values may be associated with increased proarrhythmic risk. The need for further study of this problem is noted, which can become the basis for the modification of additional proarrhythmic risk factors in patients with cardiovascular diseases and low-normal TSH levels.

**Key words:** thyroid disease, low-normal values of thyroid-stimulating hormone, atrial fibrillation, arrhythmias.

**For citation:** Lugovaya L.A., Nekrasova T.A., Strongin L.G. Low-normal and minimally reduced values of thyroid-stimulating hormone: is the risk of the development of atrial fibrillation increased? FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 60–66. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0026

Щитовидная железа (ЩЖ) является важнейшим звеном нейроэндокринной регуляции всех органов и систем, в связи с ее влиянием на обменные процессы посредством выработки тиреоидных гормонов.

Нарушения функции ЩЖ, связанные с изменением продукции тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), широко распространены и занимают одно из ведущих мест в структуре эндокринной патологии. Их высокая медико-социальная значимость связана с негативным влиянием избытка либо недостатка тиреоидных гормонов на работу органов и систем, включая сердечно-сосудистую систему.

Тиреотоксикоз также является хорошо известным фактором риска развития нарушений сердечного ритма и, в частности, возникновения фибрилляции предсердий (ФП). При этом важно, что не только манифестный, но и субклинический тиреотоксикоз [1, 2], распространенность которого, по данным различных исследований, достигает 3,9–16% [1, 3], способствует развитию ФП. О субклиническом тиреотоксикозе как предикторе аритмии упоминается в европейских рекомендациях ЕОК/ЕНРА/ЕСО по лечению ФП 2017 г. В американских рекомендациях АНА/АСС/НРС 2014 и 2019 гг.

тиреотоксикоз, без уточнения степени, также упоминается как возможная причина ФП.

В свою очередь, ФП является одним из наиболее клинически значимых нарушений ритма, неблагоприятно влияющих на внутрисердечную и центральную гемодинамику, частота которого увеличивается с возрастом и, по некоторым данным, среди пациентов старше 60 лет увеличивается до 25–67% [4, 5]. При наличии ФП риск смерти вследствие развития ишемического инсульта и сердечной недостаточности повышается в 2–2,5 раза [1, 2], при том что снижающая эти риски антитромботическая терапия не лишена своих минусов и сопряжена с осложнениями, включая крупные кровотечения.

Рассматривая данную проблему, нельзя не поставить вопрос о возможности снижения частоты ФП среди больных с пограничным снижением тиреотропного гормона (ТТГ) за счет своевременного выявления и устранения начальной тиреоидной дисфункции (поскольку тиреотоксикоз является модифицируемым потенциальным фактором риска аритмий). Однако частота, тяжесть и возможность коррекции ФП при так называемой «скрытой» тиреоидной патологии, а именно при минимально сниженных и низконормальных значениях ТТГ, требуют уточнения.

Данный обзор суммирует имеющиеся литературные данные в отношении вклада незначительно сниженных и низконормальных значений ТТГ в риск развития ФП.

### Патогенетические основы развития фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе

Широко известно, что явный тиреотоксикоз сопровождается яркой клинической симптоматикой, в том числе высокой вероятностью нарушения ритма, в частности развитием ФП [6].

Воздействуя на  $Ca^{2+}$ -активируемую АТФазу саркоплазматического ретикула, миозин, адренергические рецепторы, аденилатциклазу и протеинкиназу, Т3 повышает содержание внутриклеточного  $Na^+$ , приводя к чрезмерной активации  $Na^+/Ca^{2+}$ -обмена. Кроме того, Т3 оказывает прямое действие на кальциевые каналы L-типа, усиливает вход кальция в кардиомиоциты, опосредуя синтез циклического аденозинмонофосфата экспрессию гликолитических и протеолитических ферментов.

В результате тиреоидные гормоны оказывают положительный инотропный, хронотропный, дромотропный и батмотропный эффекты, что обуславливает следующие изменения:

- увеличение частоты сердечных сокращений;
- ускорение проведения возбуждения по миокарду;
- повышение возбудимости сердечной мышцы;
- снижение системного периферического сопротивления.

Кроме того, тиреоидные гормоны, повышая основной обмен, увеличивают потребность тканей в кислороде, вызывают разобщение окисления и фосфорилирования, приводя к усиленному распаду белка, что ложится дополнительной нагрузкой на миокард.

Все перечисленные факты приводят к гипертрофии левого желудочка, его диастолической дисфункции, к дила-

тации левого предсердия и непосредственно к развитию ФП [7, 8].

Данные изменения имеют место и при состояниях, не сопровождающихся явной тиреоидной гиперфункцией, когда значения Т3 и Т4 еще в норме, но ТТГ уже начинает снижаться, сигнализируя о превышении индивидуального порога чувствительности к тиреоидным гормонам [7]. Патологические изменения в работе сердца, возникающие на фоне субклинической тиреоидной дисфункции, достаточно значимы, что выражается в увеличении риска ФП у данной группы пациентов [9].

Немаловажным представляется разобраться, начиная с какого уровня ТТГ в рамках низконормального и выходящего за нижнюю границу нормы диапазона появляется риск развития ФП.

### Современное видение проблемы

В литературе накопилось достаточно данных о том, что субклинический тиреотоксикоз, без явных клинических признаков заболевания, при нормальных значениях Т3 и Т4, способен неблагоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему, что обусловлено как нарушениями функционирования ЩЖ, так и наличием достаточно распространенных в данной группе больных факторов сердечно-сосудистого риска [10]. Факторами риска в отношении развития ФП у данной группы больных в первую очередь считают возраст и предшествующий сердечно-сосудистый анамнез, в частности наличие ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и пороков сердца [11].

В целом сам факт взаимосвязи между даже умеренным снижением ТТГ и ФП не вызывает сомнений. Однако в большей степени это признано в отношении субклинического тиреотоксикоза со значениями ТТГ ниже 0,1 мЕд/л [8]. В то же время невозможно игнорировать то, что пациенты со значениями ТТГ выше 0,1 мЕд/л представляют собой более широкую когорту, нежели пациенты с более низкими значениями и тем более с клиническим тиреотоксикозом [1, 3]. Соответственно, контроль за их здоровьем и устранение потенциальных модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска приобретает особую социально-медицинскую значимость. С учетом данных об индивидуальной чувствительности к тиреоидным гормонам, встает вопрос: повышается ли частота возникновения ФП у пациентов с низконормальными значениями ТТГ?

При поиске среди литературных источников были найдены исследования, так или иначе затрагивающие эту проблему; данные о них кратко суммированы в таблице.

Еще в исследовании 1994 г. С. Sawin и соавт. показали, что субклинический тиреотоксикоз повышает вероятность развития ФП у данной группы больных. Они провели 10-летнее наблюдение за 2007 пациентами старше 60 лет, исходно без ФП. В результате исследования ФП развилась у 28% пациентов с ТТГ менее 0,1 мЕд/л при нормальных показателях Т3 и Т4, у 16% пациентов – с ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л по сравнению с 11% людей с нормальными значениями ТТГ. Таким образом, наличие

Клинические исследования, оценивающие риск развития ФП в зависимости от уровня ТТГ (с акцентом на субклинический тиреотоксикоз и низконормальные значения ТТГ).					
Автор, год исследования	Тип исследования	Число обследуемых	Результаты	Основные выводы	
С.Т. Sawin и соавт., 2001	Обсервационное	n=2007, старше 60 лет	Через 10 лет: при ТТГ <0,1 мЕд/л – 28% пациентов с ФП	Субклинический тиреотоксикоз с ТТГ <0,1 мЕд/л увеличивает риск ФП в 3 раза, субклинический тиреотоксикоз с ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л – в 1,6 раза, по сравнению с эутиреозом	
			При ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л – 16%		
			При ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л – 11%		
J. Auer и соавт., 2001	Популяционное	n=23 638	Клинический тиреотоксикоз (ТТГ, снижение Т4) – 13,8%; субклинический тиреотоксикоз (ТТГ <0,4 мЕд/л и норма Т4) – 12,7%; эутиреоз (ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л) – 2,3%	Тиреотоксикоз, независимо от степени, увеличивает риск ФП	
M.D. Gammage и соавт., 2007	Популяционное	n=5860	Наличие ФП у 9,5% пациентов с субклиническим тиреотоксикозом (ТТГ <0,4 мЕд/л), у 4,7% пациентов с эутиреозом (ТТГ 0,4–5,5 мЕд/л)	Субклинический гипертиреоз увеличивает вероятность развития ФП	
J. Heeringa и соавт., 2008	Обсервационное, продольное	n=1426, средний возраст 68,4 года	Зависимость наличия ФП от значений ТТГ:	Частота развития ФП в 2 раза выше при значениях ТТГ 0,4–1,04 мЕд/л, чем при ТТГ 2,17–3,98 мЕд/л	
			ТТГ, мЕд/л		ФП, %
			0,4–1,04		11
			1,05–1,51		5,6
			1,52–2,16		7,0
2,17–3,98	5,6				
C. Selmer и соавт., 2012	Популяционное	n=586 460	Коэффициент заболеваемости ФП при ТТГ 0,2–0,4 составил 1,12, в отличие от 1 при ТТГ 0,4–4,0	Значения ТТГ в диапазоне 0,2–0,4 мЕд/л увеличивают риск ФП по сравнению с эутиреозом	
L. Chaker и соавт., 2015	Обсервационное, продольное	n=7409, средний возраст 65 лет	Частота наличия ФП при следующих показателях:	ТТГ в нормальном диапазоне не имеет связи с ФП, у эутиреоидных пациентов чем выше Т4, тем выше риск ФП	
			Т4, пмоль/л		ФП, %
			11–14,3		3,4
			14,4–15,5		4,5
			15,6–16,9		4,3
17–24	5,8				

субклинического тиреотоксикоза при ТТГ ниже 0,1 мЕд/л увеличивает относительный риск возникновения ФП в 3,1 раза, а при ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л – в 1,6 раза, в отличие от эутиреоидного состояния [12].

Также необходимо упомянуть австралийское исследование J. Auer и соавт. 2001 г., по данным которого при обследовании 23 638 пациентов было выявлено, что частота наличия ФП у пациентов, имеющих явный и субклинический тиреотоксикоз (определялся при значениях ТТГ <0,4 мЕд/л и нормальных значениях Т4), составляла 13,8 и 12,7% соответственно, в сравнении с группой пациентов в состоянии эутиреоза (при ТТГ в диапазоне 0,4–4,0 мЕд/л), где частота ФП составила 2,3% [13]. Данный факт в очередной раз доказывает, что существует индивидуальный порог для аритмогенного действия тиреоидных гормонов. Примечательно и то, что различия в развитии ФП у пациентов с субклиническим и манифестным тиреотоксикозом в данном исследовании обнаружено не было, а значит, серьезные электрофизиологические изменения в миокарде могут происходить уже при нормальных уровнях тиреоидных гормонов.

В 2012 г. С. Selmer и соавт. провели большое популяционное исследование, включающее более полумиллиона человек (n=586 460), из которых 96% имели эутиреоидный статус, 0,7% – клинический тиреотоксикоз, 1% – субклинический тиреотоксикоз, 0,3% – клинический гипотиреоз, 2% – субклинический гипотиреоз. По результатам анализа было установлено, что риск появления вновь возникшей ФП возрастает у пациентов со значениями ТТГ в диапазоне 0,2–0,4 мЕд/л, которые авторами были определены как низконормальные. Таким образом, был доказан дозозависимый эффект ТТГ на развитие мерцательной аритмии, что стало основанием для мнения в пользу изменения нормального диапазона нижних значений ТТГ [2].

В ходе популяционного исследования M. Gammage и соавт. (2007 г.) были обследованы 5860 пациентов в возрасте старше 65 лет, из которых 14 человек имели явный тиреотоксикоз, 126 – субклинический тиреотоксикоз со значениями ТТГ ниже 0,4 мЕд/л, 5519 – эутиреоз, определяющийся уровнем ТТГ от 0,4 до 5,5 мЕд/л, 167 – субклинический гипотиреоз, 23 – гипотиреоз. Критериями

Клинические исследования, оценивающие риск развития ФП в зависимости от уровня ТТГ (с акцентом на субклинический тиреотоксикоз и низконормальные значения ТТГ). (Продолжение)					
Автор, год исследования	Тип исследования	Число обследуемых	Результаты	Основные выводы	
S. Wei и соавт., 2018	Обсервационное	1115 пациентов, средний возраст 60 лет	Частота рецидива ФП после РЧА при следующих показателях:	Риск рецидива ФП имел прямую корреляционную связь с высококонормальными уровнями свТ3, свТ4 и никак не был связан с показателями ТТГ	
			ТТГ, мЕд/л		ФП, %
			<1,03		47,2
			1,04–1,47		43,4
			1,48–1,97		50,0
			1,98–2,84		50,5
			>2,85		45,0
			Т3, пмоль/л		ФП, %
			<4,07		54,0
			4,08–4,43		44,6
			4,44–4,72		39,7
			4,73–5,09		46,4
			>5,10		51,2
			Т4, пмоль/л		ФП, %
			<10,4		41,4
			10,4–11,3		43,6
11,4–12,1	46,7				
12,1–13,1	50,5				
>13,1	53,7				

включения являлись наличие данных относительно ТТГ, Т4 и ЭКГ-признаки сердечной недостаточности. В ходе анализа наличие ФП было определено у 9,5% пациентов с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с 4,7% пациентов с эутиреозом. Отношение шансов при этом составило 2,27. Согласно полученным результатам, не отмечалось различий в распространенности ФП среди пациентов с уровнем ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л и ТТГ < 0,1 мЕд/л. Таким образом, был сделан вывод, что субклинический гипертиреоз увеличивает вероятность развития ФП. Кроме того, была отмечена прямая корреляционная связь значений Т4 с частотой развития ФП у пациентов со значениями ТТГ в нормальном диапазоне [14]. Факт взаимосвязи между уровнями ТТГ в нормальном диапазоне и риском развития ФП подтверждается и другими авторами [15–17]. Например, в работе S. Patane и соавт. (2011 г.) показано, что даже незначительный и непостоянный избыток Т3 у больных с субклиническим гипертиреозом играет существенную роль в развитии ФП и сердечной недостаточности [18].

Особую значимость представляет Роттердамское исследование, в том числе данные, представленные в работе J. Heeringa и соавт. (2008 г.), когда в ходе 8 лет наблюдали за 1426 пациентами старше 65 лет с нормальными значениями ТТГ. Все больные были разделены на 4 группы в зависимости от уровня ТТГ: 1-я группа – ТТГ 0,4–1,04 мЕд/л, 2-я – ТТГ 1,05–1,51 мЕд/л, 3-я – ТТГ 1,52–2,16 мЕд/л, 4-я – ТТГ 2,17–3,98 мЕд/л. В ходе исследования обнаружено, что случаи ФП составили 11,0% в 1-й группе, 5,6% – во 2-й группе, 7,0% – в 3-й группе и 5,6% –

в 7-й группе пациентов. Таким образом, у пациентов 1-й группы, ТТГ которых находится в диапазоне 0,4–1,04 мЕд/л, в 2 раза чаще развивается ФП, чем у пациентов со значениями ТТГ 2,17–3,98 мЕд/л [9].

Однако спустя 7 лет, в 2015 г., были опубликованы новые данные Роттердамского исследования, включившие уже 7409 человек старше 45 лет, также с нормальной функцией ЩЖ, по результатам которого связи ТТГ с частотой развития ФП найдено не было [17]. Так, частота случаев ФП при значениях ТТГ 0,41–1,28 мЕд/л составила 5,1%, при ТТГ 1,29–1,80 мЕд/л – 4,7%, при ТТГ 1,81–2,48 мЕд/л – 4,1%, а при ТТГ 2,49–3,99 мЕд/л – 4,1%. Подобный результат был получен и в исследовании 2018 г., где проводился анализ риска рецидива ФП в зависимости от тиреоидного статуса после радиочастотной абляции (РЧА) у пациентов с нормальной функцией ЩЖ. Авторы заявляют о наличии прямой корреляции вероятности рецидива ФП с высококонормальными уровнями свободного (св) Т3, свТ4 при отсутствии его связи с показателями ТТГ [19].

Различия, касающиеся взаимосвязи между ТТГ и ФП, указанные в работах 2008 и 2015 гг., возможно, связаны с особенностями и объемом выборки участников исследования. Также необходимо отметить, что средний возраст включенных в исследование лиц в 2008 г. составлял 68,4 года, тогда как в 2015 г. – 65 лет. Риск же развития ФП заметно возрастает после 65 лет, что подчеркивается в ряде научных работ и указывается в рекомендациях [1, 13, 20–23]. Кроме того, нижний квартиль значений ТТГ не был идентичен в обоих исследованиях: в 2008 г. 1-й квартиль

составлял 0,4–1,04 мЕд/л, а в 2015 г. – 0,4–1,29 мЕд/л, что также могло повлиять на полученные результаты.

Помимо этого, авторы указывают на факт прямой связи Т4 с наличием ФП. Так, при Т4 в диапазоне 11,0–14,3 пмоль/л частота ФП регистрировалась в 3,4%, при Т4 14,4–15,5 пмоль/л – 4,5%, при Т4 15,6–16,9 пмоль/л – 4,3%, а при Т4 17,0–24,7 пмоль/л – 5,8%. Прямая связь ФП с Т4 и отсутствие таковой с ТТГ также были отмечены в работах А. Sarpola и соавт. (2015 г.) [16] и L. Kapolla и соавт. (2018 г.) [24].

Представляются важными результаты отечественного исследования, в которое были включены 254 пациента с болезнью Грейвса в стадии декомпенсации и 110 человек с субклиническим тиреотоксикозом. Определяющим критерием для всех пациентов был уровень ТТГ ниже 0,1 мЕд/л. Частота наличия ФП составила 16,5% у пациентов с явным тиреотоксикозом и 7% – с субклиническим. Таким образом, отмечен более высокий риск ФП в группе пациентов с явным и нелеченым тиреотоксикозом. Следует уточнить, что возраст включенных в анализ пациентов (в среднем 42 года) был значительно моложе, чем в ранее упомянутых работах, что могло повлиять на результат. Кроме того, определенную роль могли играть значения ТТГ, которые находились в диапазоне ниже 0,1 мЕд/л [25].

Таким образом, данные о повышении риска ФП у лиц с низконормальным уровнем ТТГ немногочисленны и неоднозначны, хотя в своем большинстве результаты научных работ свидетельствуют в пользу наличия взаимосвязей между аритмическими рисками и тиреоидным статусом таких пациентов. Неоднозначность полученных разными авторами результатов отчасти может быть связана с существенными различиями изучаемых выборок пациентов, включая представление исследователей о «пограничных» уровнях ТТГ.

В этой связи актуальным является вопрос низконормальных значений ТТГ. Прежде всего надо отметить, что общепринято считать нормой значения ТТГ в рамках выше 0,4 мЕд/л и ниже 4,0 мЕд/л. Однако известно, что диапазон нормальных значений ТТГ в разных лабораториях может несколько различаться. Так, нижняя граница нормы для ТТГ может варьировать от 0,45 до 0,25 мЕд/л [25], что уже влияет на представление практикующих врачей о его низконормальном диапазоне.

Кроме того, при анализе упомянутых исследований можно заметить, что различаются и экспертные представления о низконормальных уровнях данного гормона. Так, в исследовании С. Selmer и соавт. значения ТТГ в пределах 0,2–0,4 мЕд/л характеризовались как низконормальные [2]. В работе же J. Heeringa и соавт. было определено, что уже при значениях ТТГ 0,4–1,04 мЕд/л происходит увеличение риска ФП, по сравнению с остальными группами нормальных значений ТТГ, что тоже позволяет обозначить данный диапазон как низконормальный [9]. Кроме того, в американских рекомендациях по диагностике и лечению узловых образований в ЩЖ низконормальными считаются значения ТТГ в диапазоне 0,5–1,0 мЕд/л [26].

Необходимы дальнейшие исследования по взаимосвязям между близкими к нижней границе нормы уровнями ТТГ и состоянием здоровья человека, что позволило бы среди прочего унифицировать представление о диапазоне не низконормальных значений данного показателя. В том числе существует необходимость дальнейшего изучения вопроса о рисках развития ФП в зависимости от уровня ТТГ в диапазоне 0,2–1,0 мЕд/л.

### **Возможные перспективы лечения больных с низконормальными значениями тиреотропного гормона при наличии фибрилляции предсердий**

Немаловажным является освещение вопроса о лечении лиц с тиреотоксикозом, имеющих ФП, возникшую на фоне тиреоидной патологии. Имеются исследования (F. Osman и соавт., 2007, I. Tsybaliuk и соавт., 2015; L. Oliveros-Ruiz и соавт., 2013), подтверждающие факт нормализации сердечного ритма при достижении эутиреоза [23, 27, 28]. Необходимость коррекции тиреотоксикоза до попыток нормализации ритма декларируют также европейские и американские рекомендации по лечению ФП [29, 30]. При этом в упомянутых источниках речь идет о лечении клинически значимого тиреотоксикоза, когда определяются значения ТТГ ниже нормальных при высоких значениях Т3 и Т4. О тактике лечения пациентов с субклиническим тиреотоксикозом или тем более пациентов, имеющих низконормальные значения ТТГ, в данных источниках не упоминается [29, 30].

В то же время имеется информация относительно того, что структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, возникающие на фоне минимальных тиреоидных дисфункций, могут устраняться после нормализации работы ЩЖ.

Так, G. Kaminski и соавт. в своем исследовании (2011 г.) сообщают об обратимости изменений ряда эхокардиографических параметров, а именно массы левого желудочка, диаметра левого и правого предсердий, после достижения эутиреоза у пациентов, изначально имеющих субклинический тиреотоксикоз [3]. Авторы не изучали структуру сердечно-сосудистой патологии, в том числе случаи ФП, а указывают лишь на изменения эхокардиографической картины.

F. Osman и соавт. (2007 г.) в своем исследовании заявляют об отсутствии обратного развития ФП после лечения субклинического тиреотоксикоза, возникшего как результат антитиреоидного течения манифестного тиреотоксикоза (последнее говорит о том, что результаты данного исследования могут быть некорректными в отношении других субклинических форм гиперфункции ЩЖ) [23].

Важно отметить и то, что в рекомендациях ААСЕ/АСЕ/АМЕ по диагностике и ведению пациентов с узловым зобом указывают на необходимость проведения сцинтиграфии ЩЖ для исключения автономии даже при низконормальных значениях ТТГ, которые определяются в диапазоне 0,5–1,0 мЕд/мл, так как у пациентов в зоне йодного дефицита уровень ТТГ может оставаться неподавленным даже при наличии автономии (из-за

низкой пролиферации клеток железы и скорости синтеза гормонов истощенной йодом ЩЖ) [26].

В большинстве рекомендаций по ведению пациентов с тиреотоксикозом указано о необходимости проведения анти тиреоидной терапии всем пациентам старше 65 лет со значениями ТТГ ниже 0,1 мЕд/л при нормальных значениях Т3 и Т4, тогда как при ТТГ в диапазоне 0,1–0,39 мЕд/л лечение субклинического тиреотоксикоза должно быть рассмотрено только у пациентов старше 65 лет, при наличии симптомов тиреотоксикоза, остеопороза и/или сердечно-сосудистого анамнеза [20, 21, 31].

Таким образом, данных о восстановлении ритма после тиреостатической терапии у пациентов со значениями ТТГ в диапазоне 0,1–0,39 мЕд/л недостаточно, а корректная информация о лечении пациентов с низконормальными значениями ТТГ отсутствует. Известно, что успех анти тиреоидного лечения и восстановления ритма после достижения эутиреоза зависит от возраста пациента, сердечно-сосудистого анамнеза, а также от функционального состояния самой ЩЖ. Исходя из всего изло-

женного, вопрос проведения анти тиреоидной терапии пациентам с низконормальными значениями ТТГ при наличии ФП остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении.

### Заключение

Таким образом, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что неблагоприятное действие на функционирование сердечно-сосудистой системы и, в частности, на развитие ФП может быть ассоциировано даже с небольшим снижением ТТГ при нахождении других показателей тиреоидной функции в нормальном диапазоне. Однако имеющиеся в литературе данные о повышении риска развития ФП у лиц с низконормальными значениями ТТГ недостаточны и иногда противоречивы, что требует продолжения исследований в данном направлении.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

### Литература / References

1. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н. Влияние субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015; 11 (2): 33–7. DOI: 10.14341/ket2015233\_37 [Demidova T.Iu., Drozdova I.N. Vlianie subklinicheskogo tireotoksikoza na serdечно-sosudistuiu sistemu. *Klinicheskaja i eksperimental'naja tireoidologija*. 2015; 11 (2): 33–7. DOI: 10.14341/ket2015233\_37 (in Russian).]
2. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7895.
3. Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K et al. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism. *Clinical endocrinology* 2011; 74 (4): 501–7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03957.x
4. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (1): 3–9. DOI: 10.1210/jc.2006-2472
5. Granata R, Isgaard J. Cardiovascular Issues in Endocrinology. *Cardiovascular Disease and Thyroid Function*. Front Horm Res. Basel, Karger, 2014; 43: 45–56. DOI: 10.1159/000360558
6. Sousa PA, Providencia R, Albenque J-P et al. Impact of Free Thyroxine on the Outcomes of Left Atrial Ablation Procedures. *Am J Cardiol* 2015; 116: 1863e1868. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.028
7. Бокерия О.Л., Волковская И.В. Фибрилляция предсердий при субклинической форме гипертиреоза (патогенез, клиника, лечение, прогноз). *Анналы аритмологии*. 2013; 10 (4): 201–9. [Bokeria O.L., Volkovskaja I.V. Fibrillatsiia predserdii pri subklinicheskoi forme gipertireoza (patogenez, klinika, lechenie, prognoz). *Annaly aritmologii*. 2013; 10 (4): 201–937 (in Russian).]
8. Маруенко И.М., Петрова Е.Г. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий. *Рациональная фармакология в кардиологии*. 2017; 13 (3): 398–402. [Maruenco I.M., Petrova E.G. Tireotoksikoz i fibrillatsiia predserdii. *Ratsional'naja farmakologija v kardiologii*. 2017; 13 (3): 398–402 (in Russian).]
9. Heeringa J, Hoogendoorn EH, Deure WM et al. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2219–24.
10. Stojković M, Žarković M. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des* 2020; 26 (43): 5617–27. DOI: 10.2174/138161282666201118094747
11. Patane S, Marte F, Curro A, Cimino C. Recurrent acute pulmonary embolism and paroxysmal atrial fibrillation associated with subclinical hyperthyroidism. *International J Cardiol* 2010; 142 (2): 25–6.
12. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331 (19): 1249–52. DOI: 10.1056/nejm19941103311901
13. Auer J, Scheibner P, Mische T et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838e842. DOI: 10.1067/mhj.2001.119370
14. Gammage MD, Parle JV, Holder RL et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2007; 167: 928–34.
15. Baumgartner C, Costa BR, MSc, Tinh-Hai PC. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism and the risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2017; 136 (22): 2100–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753
16. Cappola AR, Arnold AM, Wulczyn K et al. Thyroid function in the euthyroid range and adverse outcomes in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1088–96.
17. Chaker L, Heeringa J, Dehghan A et al. Normal Thyroid Function and the Risk of Atrial Fibrillation: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3718–24.
18. Patane S, Marte F. Atrial fibrillation associated with exogenous subclinical hyperthyroidism, changing axis deviation, troponin-I positive and without acute coronary syndrome. *International J Cardiol* 2011; 150 (3): 85–8.
19. Wei S-B, Wang W, Liu N et al. U-shaped association between serum free triiodothyronine and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2018; 51 (3): 263–70. DOI: 10.1007/s10840-018-0337-z
20. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса–Базедова), узловым/многоузловым зобом. М., 2014. [Troshina E.A., Sviridenko N.Iu., Vanushko V.E. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyi toksicheskii zob, bolezнь Greivsa–Bazedova), uzlovym/mnogouzlovyim zobom*. Moscow, 2014 (in Russian).]
21. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4 (3): 149–63. DOI: 10.1159/000438750
22. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
23. Osman F, Franklyn JA, Holder RL et al. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am College Cardiol* 2007; 49 (1): 71–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.042

24. Kannan L, Shaw PA, Morley MP et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail* 2018; 11 (12): e005266. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266
25. Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н., Солтцев В.Н. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе – детерминанты развития и сохранения. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013; 9 (1): 29–37. [Babenko A.Iu., Grineva E.N., Solntsev V.N. Fibrillatsiia predserdii pri tireotoksikoze – determinanty razvitiia i sokhraneniia. *Klinicheskaia i eksperimental'naia tireoidologiya*. 2013; 9 (1): 29–37 (in Russian).]
26. Gharib H, Papini E, Garber JR. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *EndocrPract* 2016; 22 (5): 622–39. DOI: 10.4158/ep161208.GL
27. Tsybaliuk I, Unukovych D, Shvets N, Dinets A. Cardiovascular Complications Secondary to Graves' Disease: A Prospective Study from Ukraine. *PLoS ONE* 2015; 10 (3): e0122388. DOI:10.1371/journal.pone.0122388
28. Oliveros-Ruiz L, Vallejo M, Diez Canseco LF et al. Determinants of thyrotoxic cardiomyopathy recovery. *Bio Med Res Int* 2013; 2013: 452709. DOI:10.1155/2013/452709
29. ЕОК/ЕНРА/ЕСО. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 7(147): 7–86. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 [ЕОК/ЕНРА/ЕСО. Rekomendatsii ESC po lecheniiu patsientov s fibrillatsiei predserdii, razrabotannye sovместно s EACTS. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2017; 7(147): 7–86. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 (in Russian).]
30. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am College Cardiol* 2019; 74 (1). DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
31. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза 2016 года. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017; 13 (3): 45–56. DOI: 10.14341/ket2017345-56 [Fadeev V.V. Po materialam klinicheskikh rekomendatsii Amerikanskoj tireoidnoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu tireotoksikoza 2016 goda. *Klinicheskaia i eksperimental'naia tireoidologiya*. 2017; 13 (3): 45–56. DOI: 10.14341/ket2017345-56 (in Russian).]

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Луговая Лия Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: liya.lugovaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9920-3139; eLibrary SPIN: 3476-0505

**Liya A. Lugovaya** – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: liya.lugovaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9920-3139; eLibrarySPIN: 3476-0505

**Некрасова Татьяна Анатольевна** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2218-3066; eLibrary SPIN: 4439-7479

**Tatyana A. Nekrasova** – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2218-3066; eLibrary SPIN: 4439-7479

**Стронгин Леонид Григорьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729; eLibrary SPIN: 9641-8130

**Leonid G. Strongin** – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: malstrong@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729; eLibrary SPIN: 9641-8130

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021

## Российский научно-практический конгресс ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ



Российская  
ассоциация  
по менопаузе



### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России (ул. Академика Опарина, 4)

# 11-13 ноября

# 2021

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Ивент»

Подробнее на сайте [www.medievent.ru](http://www.medievent.ru)

Будет представлена заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.



➤ Научная программа  
Лозья Искандеровна  
Табеева  
[doctor.gtab@gmail.com](mailto:doctor.gtab@gmail.com)

➤ Регистрация участников  
Николай Скибин  
[reg@medievent.ru](mailto:reg@medievent.ru)  
+7 (929) 646-51-66

➤ Менеджер проекта  
Светлана Ранская  
[pro\\_1@medievent.ru](mailto:pro_1@medievent.ru)  
+7 (926) 610-23-74

➤ Аккредитация СМИ  
Еремеева Ольга  
[pr@medievent.ru](mailto:pr@medievent.ru)  
+7 (926) 611-23-59

➤ Бронирование гостиниц,  
заказ авиа и ж/д билетов  
Елена Лазарева  
[hotel@medievent.ru](mailto:hotel@medievent.ru)  
+7 (926) 611-23-59



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2021

21–23 ОКТЯБРЯ 2021 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»  
(ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64/1)



Легкое  
и точное  
управление  
диабетом.  
Доверяйте  
подсветке!

Никогда еще мониторинг уровня глюкозы в крови не был таким ярким: точный глюкометр CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН)<sup>1</sup> и его важная функция smartLIGHT™ (Умная ПОДСВЕТКА) позволяют вам мгновенно понять результаты проверки уровня глюкозы в крови\* с помощью желтого, зеленого или красного света. Объедините функцию smartLIGHT™ (Умная ПОДСВЕТКА) с My Patterns (Мои тенденции) в приложении CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис) и узнайте больше.



Ваш диабет в новом свете

Contour™  
plus ONE<sup>1)</sup>

КОНТУР™ ПЛЮС УАН  
Система для измерения  
уровня глюкозы в крови



Узнайте больше о глюкометре CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН) и приложении CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис) на: [contourplusone.ru](http://contourplusone.ru)

\* Перед изменением целевых диапазонов глюкозы в крови необходимо обязательно проконсультироваться с врачом. Предварительно установленные целевые диапазоны глюкометра CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН) можно изменить с помощью приложения CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис).

Всегда проверяйте уровень глюкозы в крови вместе с цветовым индикатором, прежде чем вносить какие-либо изменения в лечение, диету или физическую нагрузку.

Ascensia (Асцензия), логотип Ascensia Diabetes Care (Асцензия Диабитис Кеа), Contour (Контур), smartLIGHT (смартЛАЙТ) являются товарными знаками и / или зарегистрированными товарными знаками Ascensia Diabetes Care Holdings AG (Асцензия Диабитис Кеа Холдингс АГ). Товарный знак Apple (Эпл) и ее логотип являются торговыми марками компании Apple Inc. (Эпл Инк.), зарегистрированной в США и других странах.

App Store (Эп Стор) является знаком обслуживания Apple Inc (Эпл Инк.). Google Play (Гугл Плей) и логотип Google Play (гугл Плей) являются торговыми марками Google Inc (Гугл Инк.). Все другие товарные знаки являются собственностью владельцев и используются исключительно в информационных целях. Никакие правовые отношения не вытекают из вышесказанного и не подразумеваются.

© Авторское право 2020 Асцензия Диабитис Кеа Холдингс АГ. Все права защищены.

Дата составления: сентябрь 2018. Код: EU\_september\_18\_KG01-14. РУ №ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

<sup>1</sup> Bailey T. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. Journal of Diabetes Science and Technology. 2017; Vol. 11(4):736-743



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ И ОЗНАКОМИТЬСЯ С РУКОВОДСТВОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ