

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

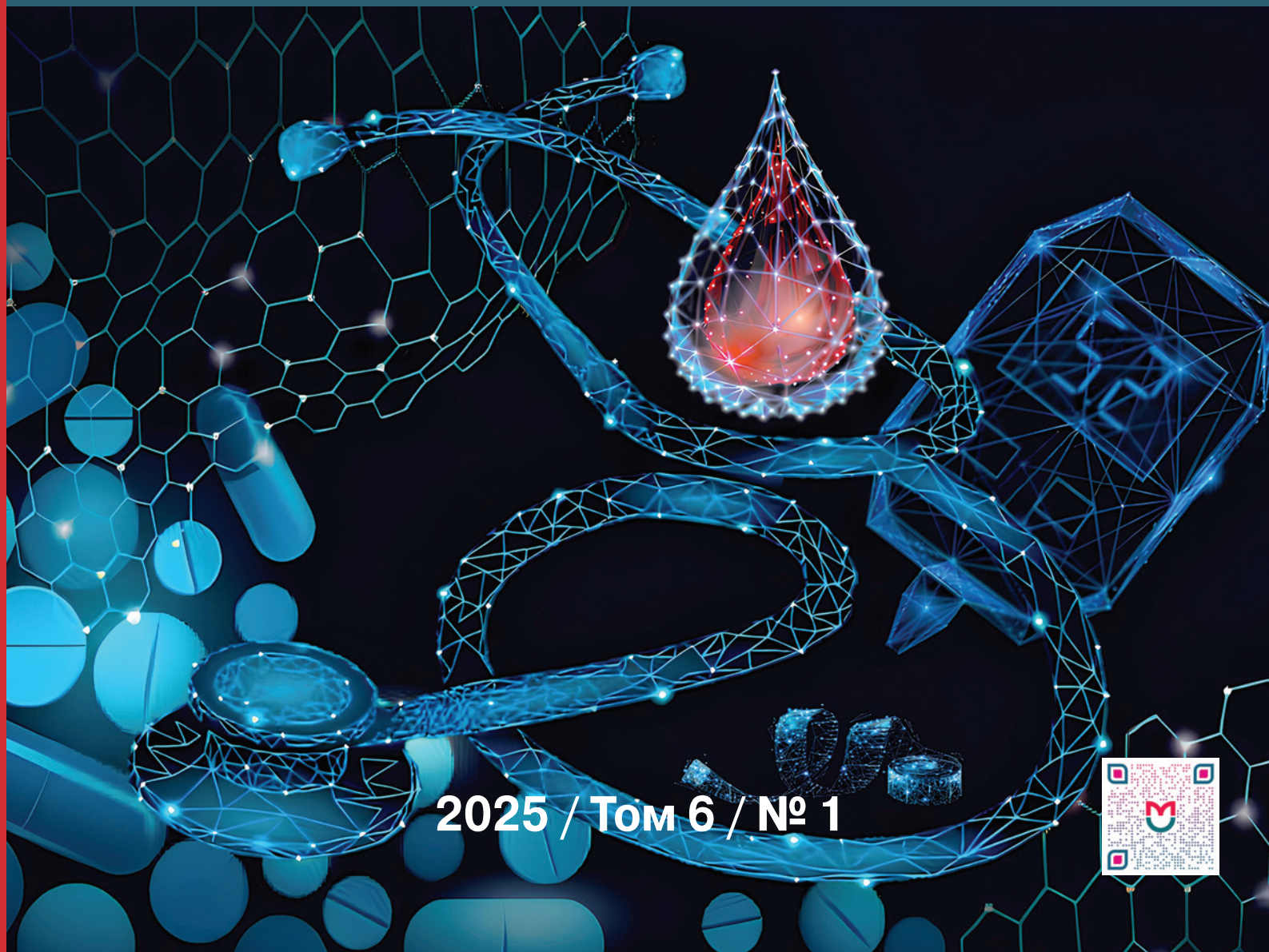
ЕОСІІС

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

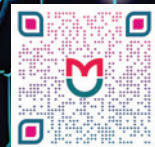
НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КОМОРБИДНОСТЬ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ГОСЭЗ Коморбидность в эндокринологии. 2025 / Том 6 / № 1



2025 / Том 6 / № 1





Сохраняя гармонию инкретинового эффекта¹

ВЕЛМЕТИЯ® (метформин + ситаглиптин) Противопоказания. Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²), острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, возраст до 18 лет. **С осторожностью.** У пациентов с нарушением функции почек с рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м²; у пожилых пациентов; у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов. Лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при острой почечной недостаточности, сепсисе или патологии легких и сердца; при острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза; пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Мониторинг функции почек: рСКФ, клиренс креатинина следует оценивать до начала терапии и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата; при возникновении состояний, повышающих вероятность ухудшения функции почек прием препарата следует временно прекратить. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Велметия®, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию. В случае подозрения на буллезный пемфигоид прекратить прием препарата Велметия®. Применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией, а также до или во время исследования, сопровождающегося введением йодсодержащих контрастных препаратов; терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или исследования при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно отменить прием препарата Велметия® и принять другие соответствующие корректирующие меры. **Побочные эффекты.** Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях (НР), включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Велметия®: часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метеоризм; нечасто – сонливость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд; редко – тромбоцитопения; частота не установлена – гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптином и метформином. Они включали гипогликемию (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины), периферический отек (часто при применении в сочетании с пиоглитазоном), головная боль и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином). В исследованиях монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг 1р/сут в сравнении с плацебо сообщалось о таких НР, как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение. В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникающих в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешающихся. Дополнительные НР, связанные с метформином, включают металлический привкус во рту (часто); лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, эритема и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина В12, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь в очень редких случаях может приводить к клинически значимому дефициту витамина В12. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. В монотерапии в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок; в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами. В комбинированной терапии для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам: с производными сульфонилмочевины у пациентов, ранее, получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного гликемического контроля; с инсулином у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.** Принимают внутрь. Режим дозирования препарата Велметия® должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг. Препарат Велметия® следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных НР со стороны желудочно-кишечного тракта характерных для метформина. Рекомендуемая начальная доза препарата Велметия® для пациентов, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут плюс текущая доза метформина. При переходе от комбинированной терапии метформином и ситаглиптином в виде монопрепаратов доза препарата Велметия® должна соответствовать принимаемым дозам монопрепаратов метформина и ситаглиптина. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания «Берлин-Хеми/А.Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547. Дата последнего утверждения/пересмотра: 13.12.2023. Информация для специалистов здравоохранения.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Reg. номер: пи № ФС77-78860 от 04.08.2020

Периодичность: 4 раза в год

Установочный тираж: 10 000 экз.

Журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание ученой степени
кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук»
(распоряжение Минобрнауки России от 20.05.2024 г. № 196-р)
по 7 научным специальностям (Перечень — vak.minobrnauki.gov.ru).

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов и архив номеров:
<http://endofocus.elpub.ru>

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

Согласно рекомендациям Роскомнадзора
выпуск и распространение данного
производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции

Адрес редакции:

127247, г. Москва, ш. Дмитровское, д. 100,
эт. 4, пом. 1, ком. 3, оф. 2
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Издатель: Издательство «Перо»,
e-mail: info@pero-print.ru

Тел. +7 (495) 973 72 28, www.pero-print.ru

Отдел рекламы и распространения

Сальников А. В.
e-mail: sale@pero-print.ru

Выпускающий редактор

Нечаева О. В.

Компьютерная верстка

Юхнова Н. М.

Отпечатано: Издательство «Перо»,
109052, Москва, Нижегородская ул.,
д. 29–33, стр. 27, ком. 105

www.pero-print.ru

Номер подписан в печать: 30.04.2025

Цена свободная

© FOCUS Эндокринология

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна, д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО "Стресс под контролем"»; Реабилитационный центр Rehaline (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7629-3773

Аметов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7936-7619

Анциферов Михаил Борисович, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9944-2997

Ардатская Мария Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8150-307X

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

Бардымова Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Иркутск, Россия), ORCID: 0000-0003-4241-2217

Бобкова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-8007-5680

Боголепова Анна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6327-3546

Васенина Елена Евгеньевна, д-р мед. наук, доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2600-0573

Воевода Михаил Иванович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0001-9425-413X

Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5189-9365

Волкова Наталья Ивановна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0003-4874-7835

Вагапова Гульнара Рифатовна, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия), ORCID: 0000-0001-8493-7893

Воробьев Сергей Владиславович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0001-7884-2433

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-6581-4521

Дудинская Екатерина Наильевна, д-р мед. наук, Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия) Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7891-6850

Камчатнов Павел Рудольфович, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-6747-3476

Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1480-0458

Киселева Татьяна Петровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия), ORCID: 0000-0003-0425-6567

Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-2028-8748

Куницина Марина Алексеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» (Саратов, Россия), ORCID: 0000-0003-1397-1327

Лазебник Леонид Борисович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8736-5851

Лоранская Ирина Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3681-4132

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор, Московский государственный медицинский университет им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1316-5245

Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (Уфа, Россия), ORCID: 0000-0001-7405-486X

Мацкеллишвили Симон Теймуразович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-5670-167X

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), ORCID: 0000-0003-1699-0881

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н. И. Пирогова», ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0795-8225

Ойноктинова 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), ORCID: 0000-0002-9856-8643

Ряуткина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0002-6762-5238

Стародубова Антонина Владимировна, д-р мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-9262-9233

Стронгин Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Нижегород, Россия), ORCID: 0000-0003-2645-2729

Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» (Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0001-9253-8075

Чеботарева Наталья Викторовна, д-р мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2128-8560

Шамхалова Минара Шамхаловна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3433-0142

Шестакова Марина Владимировна, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3893-9972

Научный редактор

Ушанова Фатима Омариевна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия)

FOCUS Endocrinology

Scientific and Practical journal

2025 / Vol. 6 / № 1

EDITOR-IN-CHIEF

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

Scientific peer-reviewed medical journal

The journal is registered with the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor)
Registration Certificate: EL No. FS77-78860 of August 4, 2020

Periodicity: 4 issues per year

Circulation: 10 000 copies

The Journal is Included in the List
of the Leading Peer-Reviewed Journals
of the Higher Attestation Commission
of the Russian Federation.

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://endofocus.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://endofocus.elpub.ru>

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion of advertisements
in the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher**

Editorial office:

sh. Dmitrovskoe, 100, floor 4, room 1, office 2. Moscow 115054, Russia
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Publisher: Pero Publishing House,
e-mail: info@pero-print.ru
Тел. +7 (495) 973 72 28, www.pero-print.ru

Advertising and Distribution department

Andrey V. Sahnikov
e-mail: sale@pero-print.ru

Assistant Managing Editor

Olga V. Nechaeva

Design, desktop publishing

Natalia M. Yukhnova

Printed: Pero Publishing House
Nizhegorodskaya str., 29-33, p. 27, room 105, Moscow 109052
www.pero-print.ru

The price is free

© **FOCUS Endocrinology**

EDITORIAL BOARD

Elena S. Akarachkova, D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control", Rehabilitation
center Rehaline (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-7629-3773

Alexander S. Ametov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional
Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-7936-7619

Mikhail B. Antsiferov, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city of
Moscow (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-9944-2997

Maria D. Ardatskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional
Education "Central State Medical Academy" (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-8150-307X

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

Tatiana P. Bardymova, D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate
Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
(Irkutsk, Russia), ORCID: 0000-0003-4241-2217

Irina N. Bobkova, D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-8007-5680

Anna N. Bogolepova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-6327-3546

Elena E. Vasenina, D. Sci. (Med.), ass.prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional
Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-2600-0573

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), ORCID: 0000-0001-9425-413X

Anna R. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University (St. Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-5189-9365

Natalia I. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia),
ORCID: 0000-0003-4874-7835

Gulnara R. Vagapova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia),
ORCID: 0000-0001-8493-7893

Sergey V. Vorobyev, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don,
Russia), ORCID: 0000-0001-7884-2433

Gagik R. Galstyan, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center
(Moscow, Russia), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>

Ekaterina N. Dudinskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical
University (Moscow, Russia), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>

Pavel R. Kamchatnov, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-6747-3476

Yury A. Karpov, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology (Moscow,
Russia), ORCID: 0000-0003-1480-0458

Tatiana P. Kiseleva, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-0425-6567

Oksana A. Kisilyak, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-2028-8748

Marina A. Kunitsina, D. Sci. (Med.), Prof., Saratov State Medical University named after
V. I. Razumovsky (Saratov, Russia), ORCID: 0000-0003-1397-1327

Leonid B. Lazebnik, D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-8736-5851

Irina D. Loranskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional
Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-3681-4132

Simon T. Matskeplishvili, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State
University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-5670-167X

Ashot M. Mkrtumyan, D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and
Dentistry (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1316-5245

Tatiana V. Morugova, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University (Ufa, Russia),
ORCID: 0000-0001-7405-486X

Igor G. Nikitin, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National
Medical Research Treatment and Rehabilitation Center (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1699-0881

Olga Sh. Oinotkinova, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical Center,
Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-9856-8643

Olga D. Ostroumova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian
Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-0795-8225

Lyudmila A. Ruyatkina, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk,
Russia), ORCID: 0000-0002-6762-5238

Antonina V. Starodubova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-9262-9233

Leonid G. Strongin, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny
Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0003-2645-2729

Lyudmila A. Suplotova, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia),
ORCID: 0000-0001-9253-8075

Natalia V. Chebotareva, D. Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-2128-8560

Minara Sh. Shamkhalova, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow,
Russia), ORCID: 0000-0002-3433-0142

Marina V. Shestakova, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre
(Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-3893-9972

Scientific Editor

Fatima O. Ushanova, C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology,
Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Метаболический синдром при сахарном диабете 1 типа у взрослых
Малиевская Р.И., Авзалетдинова Д.Ш., Насретдинова Ю.Г., Урманова И.З., Иксанова Д.Ф.
6

Особенности гормональной регуляции углеводного обмена у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом
Скуридина Д.В., Левицкая А.Н.
13

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Разнообразие плеiotропных эффектов семаглутида: от потенциальных механизмов к реальным клиническим результатам
Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Ширнина М.Е.
20

Ультразвуковая проводимость костей черепа как фактор, ограничивающий проведение операций с использованием фокусированного ультразвука при заболеваниях центральной нервной системы: взгляд эндокринолога
Сахарова Г.М., Галимова Р.М., Хатмуллина А.Н., Набиуллина Д.И., Бикбулатова А.А., Бузаев И.В., Авзалетдинова Д.Ш.
31

Долгосрочные перспективы терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Демидова Т.Ю.
37

Метаболические нарушения и бесплодие
Дикке Г.Б.
43

Предиабет: факторы риска вместо жалоб?
Барсуков И.А., Демина А.А.
52

Современное представление о фенотипах хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом
Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Очирова А.С.
58

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Использование флэш-мониторинга глюкозы как инструмента достижения компенсации углеводного обмена у пациента с сахарным диабетом 2 типа
Титова В.В., Яновская Е.А., Яновская М.Е.
64

Клинический случай мукормикоза у пациентки с сахарным диабетом после перенесенной коронавирусной инфекции
Авзалетдинова Д.Ш., Ибрагимова О.Ю., Булгакова А.З.
75

Клинический случай ремиссии ПГТТ
Грачева Е.Н.
79

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Metabolic syndrome in type 1 diabetes mellitus in adults

Malievskaya R.I., Avzaletdinova D.S., Nasretdinova I.G., Urmanova I.Z., Iksanova D.F.
6

Hormonal regulation of carbohydrate metabolism in men with type 2 diabetes mellitus and hypogonadism

Skuridina D.V., Levitskaya A.N.
13

LITERATURE REVIEW

Diversity of pleiotropic effects of semaglutide: From potential mechanisms to real clinical outcomes

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya., Shirnina M.E.
20

Ultrasonic conductivity of the skull bones as a factor limiting the performance of operations using focused ultrasound in central nervous system diseases: Endocrinologist's view

Sakharova G.M., Galimova R.M., Khatmullina A.N., Nabiullina D.I.,
Bikbulatova A.A., Buzaev I.V., Avzaletdinova D.Sh.
31

Long-term prospects of therapy with dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus

Demidova T.Yu.
37

Metabolic disorders and infertility

Dikke G.B.
43

Prediabetes: Risk factors instead of complaints?

Barsukov I.A., Demina A.A.
52

Current understanding of the phenotypes of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus

Demidova T.Yu., Teplova A.S., Ochirova A.S.
58

CLINICAL CASE

Using flash glucose monitoring as a tool to achieve compensation of carbohydrate metabolism in a patient with type 2 diabetes mellitus

Titova V.V., Yanovskaya E.A., Yanovskaya M.E.
64

Case report of mucormycosis in a diabetic patient after suffering a coronavirus infection

Avzaletdinova D.Sh., Ibragimova O.U., Bulgakova A.Z.
75

Remission of primary hyperparathyroidism on the background of drug therapy: a case from clinical practice

Gracheva E. S.
79

Слово главного редактора

Уважаемые читатели!



Мы рады представить вашему вниманию первый в 2025 году выпуск журнала, который традиционно посвящен коморбидности в эндокринологии. В этом номере отражены сложные взаимодействия между эндокринными заболеваниями, гормональной дисрегуляцией и другими патологическими состояниями. Это область современной медицины с каждым годом приобретает все большее клиническое значение, определяя необходимость комплексного подхода к ведению таких пациентов.

На страницах этого выпуска вы познакомитесь с рядом оригинальных работ, непосредственно затрагивающих вопросы кардиометаболического статуса и коморбидности при СД 1 и СД 2, подчеркивающих важность учета гормональных особенностей для их лечения. Мы обновим ваши представления о предиабете и современных подходах к его выявлению и лечению, а также рисках развития сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний, обсудим метаболические нарушения и бесплодие.

Вашему вниманию будут представлены обзоры литературы по наиболее актуальным проблемам, в частности, мы разберем фенотипы хронической болезни почек, современные достижения в лечении ожирения и особенно

плейотропные эффекты семаглутида, которые широко обсуждаются не только в медицинском сообществе. Мы систематизировали данные, освещающие долгосрочные перспективы применения ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД 2 и их влияния на сердечно-сосудистые исходы. Продолжим рассмотрение проблемы коморбидности в рамках обсуждения репродуктивного здоровья и гипогонадизма у мужчин.

Кроме того, мы с удовольствием продолжим знакомить вас с интересными клиническими случаями из реальной эндокринологической практики, а также примерами успешного использования флеш-мониторинга глюкозы у пациента с СД 2, позволяющего достигать целевой метаболический контроль и создавать высокое качество жизни для больных.

Надеемся, что собранные в этом выпуске материалы будут интересными и расширят понимание сложных механизмов взаимосвязи эндокринных и смежных заболеваний, будут полезны для врачей различных специальностей.

*Главный редактор журнала,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России*

Т.Ю. Демидова



Метаболический синдром при сахарном диабете 1 типа у взрослых

Малиевская Р.И.¹, Авзалетдинова Д.Ш.¹, Насретдинова Ю.Г.¹,
Урманова И.З.², Иксанова Д.Ф.³

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

² ГАУЗ «Арская центральная районная больница», г. Арск

³ ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №5», г. Уфа

Актуальность. Распространенность метаболического синдрома (МС) среди лиц с сахарным диабетом 1 типа (СД1) широко варьирует в зависимости от используемых критериев от 6,4 до 57%. Актуальность изучения МС при СД1 обусловлена высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений. Существующие в настоящее время критерии МС и споры по поводу включения СД1 в качестве его критерия не обеспечивают надежность в диагностике МС при данном заболевании.

Цель. Оценить распространенность МС у взрослых с СД1 и его влияние на течение заболевания.

Материал и методы. Исследовано 134 пациента в возрасте старше 18 лет, в том числе 67 (50%) мужчин и 67 (50%) женщин. Медиана возраста составила 33 [19; 43] года, медиана длительности диабета – 13 [4; 27] лет. Наличие МС оценивалось по критериям совместного промежуточного заявления (Joint Interim Statement, JIS) 2009 г.

Результаты. МС выявлен у 34 (25,4%) исследованных пациентов. Количество пациентов, не имеющих других критериев МС, за исключением СД1, составило 57 (42,5%), доля пациентов, имеющих 2 компонента МС (один из которых у всех – диабет), – 43 (32,1%). Показатели окружности талии >94 см у мужчин и > 80 см у женщин, а также артериального давления > 130 и 85 мм рт. ст. были самыми частыми компонентами МС (73,5 и 70,6% соответственно). Фактор чувствительности к инсулину был значимо ниже в группе лиц с МС ($p < 0,001$). У пациентов с МС достоверно чаще встречалась лишь диабетическая нефропатия ($p=0,019$), тогда как различия в частоте ретинопатии и нейропатии оказались статистически незначимыми.

Заключение. МС является нередким состоянием при СД1, имеющим в своей основе инсулинорезистентность.

Наличие МС связано с риском развития диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, метаболический синдром, осложнения диабета.

Для цитирования: Малиевская Р.И., Авзалетдинова Д.Ш., Насретдинова Ю.Г., Урманова И.З., Иксанова Д.Ф. Метаболический синдром при сахарном диабете 1 типа у взрослых. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 6–12. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-01



Metabolic syndrome in type 1 diabetes mellitus in adults

Malievskaya R.I.¹, Avzaletdinova D.S.¹, Nasretdinova I.G.¹,
Urmanova I.Z.², Iksanova D.F.³

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Arsk Central District Hospital, Arsk, Russia

³ City Clinical Hospital № 5, Ufa, Russia

Background. The prevalence of metabolic syndrome (MS) among people with type 1 diabetes mellitus (T1DM) varies widely depending on the criteria used and ranges from 6.4 to 57%. The relevance of studying the MS in T1DM is caused by the high risk of developing of micro- and macrovascular complications. The current criteria for MS and the controversy over the inclusion of T1DM as a criterion do not provide reliability in diagnosing MS in this disease.

The aim. To assess the prevalence of MS in adults with T1DM and its impact on the course of the disease.

Materials and methods. A total of 134 patients over the age of 18 years were studied, including 67 (50%) men and 67 (50%) women. The median age was 33 [19; 43] years, the median duration of diabetes was 13 [4; 27] years. MS was assessed according to the criteria of the 2009 Joint Interim Statement (JIS).

Results. MS was detected in 34 (25.4%) patients. The number of patients who did not have other criteria for MS except for T1DM was 57 (42.5%), 43 (32.1%) patients had 2 components of MS (one of the components in all was diabetes). Waist circumference >94 cm in men and > 80 cm in women, as well as blood pressure > 130 and 85 mm Hg were the most common components of MS (73.5 and 70.6% respectively). The insulin sensitivity coefficient was significantly lower in the group of people with MS ($p=0.012$). In patients with MS, only diabetic nephropathy was significantly more common ($p = 0.019$), while the differences in the frequency of retinopathy and neuropathy were statistically insignificant.

Conclusion. MS is a common condition in T1DM, which is based on insulin resistance. Presence of MS is associated with a risk of developing of diabetic nephropathy.

Key words: type 1 diabetes mellitus, metabolic syndrome, diabetic complications.

For citation: Malievskaya R.I., Avzaletdinova D.S., Nasretdinova I.G., Urmanova I.Z., Iksanova D.F. Metabolic syndrome in type 1 diabetes mellitus in adults. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 6–12. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-01

Введение

По данным разных авторов, частота метаболического синдрома (МС) при сахарном диабете 1 типа (СД1) варьирует от 6,4 до 57%, составляя в среднем 25–35% [1–3, 4, 5]. В Российской Федерации этот показатель равен 7,1% [6]. При этом в соответствии с результатами метаанализа Belete R et al. (2022) в мире отмечается рост распространенности МС среди пациентов с СД1: с 21,8% в 2005–2014 гг. до 26,6% в 2015–2020 гг. Это может быть связано как с высокой абсолютной частотой ожирения среди больных СД1 (18–36,8%), так и увеличением в этой когорте пациентов доли ожирения с 32,6% в 2004 г. до 36,8% в 2018 г. [7, 8]. Добавим, что распространенность МС повышается с возрастом. Так, наименьшая его частота регистрируется в возрасте до 40 лет – 21%, среди лиц 40–60 лет этот показатель составляет уже 35%, а в возрасте старше 60 лет достигает 44% [9]. В свою очередь, у женщин частота встречаемости МС несколько выше, чем у мужчин – 25,9 против 22,5% [10].

Выделение группы пациентов с СД1 и МС и необходимость ее более глубокого изучения обусловлены тем, что наличие МС способствует увеличению риска развития как микрососудистых (диабетическая нейропатия, ретинопатия, нефропатия), так и макрососудистых осложнений (инфаркта миокарда, атеросклероза нижних конечностей, стенокардии) даже независимо от уровня гликемического контроля [2–5, 6, 11].

Как правило, ожирение, МС и связанные с ними кардиометаболические осложнения являются характерными признаками СД 2 типа (СД2) [3]. Вместе с тем все чаще встречающиеся признаки МС у лиц с СД1 привели к сложностям в четкой дифференциации между СД1 и СД2 и к необходимости введения термина «двойной диабет» [12].

Многие международные организации и экспертные группы, такие как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Европейская группа по изучению инсулинорезистентности (EGIR), Национальная образовательная программа по холестерину III группы лечения взрослых (NCEP: АТРИИ), Американская ассоциация клинической эндокринологии (ААСЕ), Международная диабетическая федерация (IDF) и Американская кардиологическая ассоциация/Национальный институт сердца, легких и крови (АНА/ННЛБИ) предлагали различные сочетания критериев для диагностики МС, включавшие пороговые значения окружности талии (ОТ), уровня триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гликемии, артериального давления (АД). Подобное разнообразие в диагностических критериях привело к путанице в отношении понятия МС. Так, согласно АНА/ННЛБИ (2005), для подтверждения МС необходимо сочетание определенных (в зависимости от конкретной профессиональной ассоциации) значений любых трех вышеуказанных параметров. В свою очередь, критерии IDF включают пороговые

значения ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин как обязательное условие наличия МС и как минимум два дополнительных критерия из нижеперечисленных: пороговые показатели АД >130 и 85 мм рт. ст., ЛПВП <1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин, ТГ >1,7 ммоль/л, гипергликемию >5,6 ммоль/л (или ранее диагностированный СД2) [13]. Как в критериях АНА/ННЛБИ, так и IDF медикаментозная терапия гипергликемии (СД2) являлась отдельным критерием для МС. По критериям IDF (совместное промежуточное заявление – Joint Interim Statement, JIS), пороговые показатели ОТ, соответствующие 94 см у мужчин и 80 см у женщин, определяют повышенный риск развития МС, но этот риск намного выше при значениях ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин. Последние критерии используются в рекомендациях АНА/ННЛБИ, но с оговоркой, что МС может быть установлен у лиц с ОТ в пределах 94–102 см у мужчин и 80–88 см у женщин в том случае, если у них есть родственники первой степени родства с СД2, синдромом поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезнью печени, микроальбуминурией.

Таким образом, определить точную эпидемиологию МС среди лиц с СД1 сложно, поскольку широкий разброс данных по его распространенности обусловлен применением различных критериев. Так, в исследовании Леоновой Н.В. и соавт. (2015) частота МС по критериям IDF без учета СД1 составила 7,1%, в исследовании Lee Y.B. et al. (2019) в корейской популяции по критериям NCEP-АТРИИ – 52% [6, 14]. В поперечном исследовании Lescumberri E et al. (2022), объединившем 280 пациентов с СД1, МС диагностировали по трем разным моделям: а) по стандартным критериям IDF, включающим гипергликемию; б) по модификации критериев, исключающей гипергликемию как условие диагностики МС; в) по модификации критериев, заключающейся в замене гипергликемии на инсулинорезистентность, определенную с помощью расчетной скорости утилизации глюкозы. В результате при использовании модификации с исключением гипергликемии как критерия распространенность МС составила всего 6,4% по сравнению с 20,7% при применении стандартных критериев IDF с учетом гликемии. Все три модели диагностики МС увеличивали вероятность развития микрососудистых осложнений, но только две модификации критериев IDF показали лучшую прогностическую эффективность для пациентов с нейропатией, нефропатией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и были связаны с маркерами субклинического воспаления по сравнению со стандартными критериями [5].

В связи с вышеизложенным возникла необходимость гармонизации всех критериев и более конкретной дефиниции МС. В 2009 г. в совместном промежуточном заявлении (JIS) целевой группы

IDF, NHLBI, АНА, Всемирной кардиологической федерации (WHF), Международного общества атеросклероза (IAS) и Международной ассоциации по изучению ожирения (IASO) МС определен как сочетание факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД2, а именно сочетание повышенного АД, дислипидемии (повышения уровня ТГ и снижения ЛПВП), повышения уровня глюкозы натощак и висцерального ожирения [1].

При использовании критериев JIS показатель ОТ не являлся обязательным условием диагностики МС, а входил в перечень пяти представленных критериев. Несмотря на то что в предыдущих руководствах гипергликемия фигурирует как критерий МС, только в JIS 2009 г. в ряду таких критериев упоминается непосредственно СД1, поскольку имеющаяся гипергликемия у этой категории пациентов приводит к более высокому долгосрочному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Таким образом, наличие гипергликемии (СД) позволяет подтвердить МС при наличии лишь двух из оставшихся критериев – ОТ, АД, ЛПВП, ТГ, так как у всех пациентов с СД1 автоматически уже имеется один критерий. Этим и определяется более высокая частота МС среди пациентов с СД1.

Цель исследования

Оценить распространенность МС у взрослых пациентов с СД1 и его влияние на течение заболевания на основании критериев JIS (2009).

Материал и методы исследования

Дизайн: исследование являлось одномоментным кросс-секционным и проводилось в Республике Башкортостан с апреля 2023 г. по апрель 2024 г. В исследование были включены 134 пациента, в том числе 67 (50%) мужчин и 67 (50%) женщин, проходивших лечение в условиях эндокринологического отделения ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21» (г. Уфа), а также обследованных амбулаторно на базе ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 5», (г. Уфа). Медиана возраста составила 33 [8; 43] года, медиана длительности СД1 – 13 [4; 27] лет.

Критерии включения пациентов в исследование: СД1; возраст старше 18 лет; стаж диабета более 1 года; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие других, в том числе эндокринных, заболеваний, влияющих на углеводный обмен, в частности, тиреотоксикоза, феохромоцитомы, эндогенного и экзогенного гиперкортицизма; моногенные формы СД и инсулинорезистентности; прием метформина, гиполипидемических препаратов; острые заболевания и осложнения диабета (кетоацидоз, гипогликемия); беременность и лактация; гемодиализ; отказ пациента от участия в исследовании.

МС диагностировался на основе критериев JIS (2009) при наличии любых трех из пяти следующих показателей: ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин; АД >130 и 85 мм рт. ст. или лечение антигипертензивными препаратами; повышение уровня ТГ >1,7 ммоль/л (медикаментозная терапия гипертриглицеридемии); снижение концентрации ХС ЛПВП <1,3 ммоль/л у женщин и <1,0 ммоль/л у мужчин (или терапия гиполипидемическими препаратами); наличие гипергликемии >5,6 ммоль/л (наличие СД) [1].

Всем пациентам проводилось антропометрическое исследование с измерением роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), ОТ, окружности бедер (ОБ), АД. ОТ измерялась на середине расстояния между нижним краем 12-го ребра и вершиной гребня подвздошной кости, ОБ – вокруг бедер на уровне максимально выступающей точки ягодиц с точностью до 0,1 см. Оценка ИМТ проводилась по критериям ВОЗ (1997), согласно которым показатель 18,5–24,9 кг/м² соответствует норме, 25–29,9 кг/м² – избыточной массе тела, >30 кг/м² – ожирению. Определение уровня АД выполнялось дважды с интервалом 5 минут в состоянии покоя в положении сидя. Артериальная гипертензия (АГ) устанавливалась на основании как минимум двукратного измерения АД.

Также пациенты проходили лабораторные исследования. Забор венозной крови проводился в количестве 10 мл утром натощак после 8–12-часового голодного промежутка. В рамках биохимического анализа венозной крови оценивались следующие показатели: креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) при помощи онлайн калькулятора (<http://www.dr-denisov.ru/publ/46-1-0-310>); уровень общего холестерина (ОХС), ЛПВП, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ТГ на биохимическом анализаторе Olimpus фирмы Abbott (Германия) с использованием набора реактивов Beckman Coulter методом точечной фотометрии. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) исследовался с помощью катионообменной хроматографии низкого давления на анализаторе Glycomat DS5TM фирмы Drew Scientific (Великобритания). Оценка альбуминурии в разовой порции мочи выполнялась согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2023): значение альбумина менее 20 мг/л соответствовало категории альбуминурии А1, от 20 до 200 мг/л – А2, более 200 мг/л – А3.

Диагностика диабетической дистальной нейропатии осуществлялась путем оценки жалоб, вибрационной и тактильной чувствительности, а также по результатам электронейромиографии. Всем пациентам было также проведено исследование глазного дна.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 19. Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Количественные данные при отсутствии нормального распределения представлены в виде медианы (Me) и процентильного диапазона (10–90%). Качественные данные приведены в виде абсолютных (n) и относительных частот (%). Различия между группами с учетом характера распределения оценивались с помощью U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Для малых выборок использовался точный критерий Фишера. При оценке статистической значимости различий более чем в двух группах рассчитывался критерий Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации, Этическим принципам проведения научных медицинских исследований с участием человека с поправками 2008 г. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 от 24.06.2024). После разъяснения сути исследования каждым пациентом было подписано информированное добровольное согласие.

Ограничением нашего исследования является малый объем выборки.

Результаты

МС был выявлен у 34 (25,4%) пациентов с СД1, тогда как количество больных с СД1 без других компонентов МС составило 57 (42,5%) человек. 43 (32,1%) участника исследования имели 2 компонента МС (один из компонентов у всех – СД1). Распределение исследованных пациентов по наличию метаболических нарушений представлено на *рис. 1*.

Среди компонентов МС наиболее частыми были показатели ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин, уровень АД >130 и 85 мм рт. ст., в то время как пониженный уровень ЛПВП и повышенный уровень ТГ

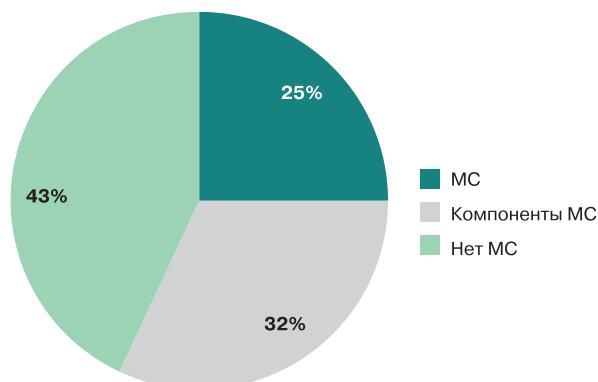


Рисунок 1. Распределение исследованных пациентов по наличию метаболических нарушений. МС – метаболический синдром.

встречались в 1,5–2 раза реже. Распределение частоты компонентов МС у исследованных пациентов с СД1 приведено на *рис. 2*.



Рисунок 2. Частота компонентов метаболического синдрома у исследованных пациентов с сахарным диабетом 1 типа. СД – сахарный диабет; ОТ – окружность талии; АД – артериальное давление; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

По данным литературы, показатели ОТ >94 см у мужчин и > 80 см у женщин, а также АД >130 и 85 мм рт. ст. являются наиболее частыми компонентами МС независимо от используемых критериев, а частота нарушений показателей липидного обмена достигает 53,75% для ЛПВП и 41,87% для ТГ [3].

Дальнейший анализ проводился путем сравнения трех групп пациентов: группа 1 – без МС; группа 2 – с двумя компонентами МС; группа 3 – с установленным МС. Характеристика трех групп представлена в *таблице 1*.

Среди 46 пациентов с длительностью СД1 менее 10 лет МС встречался у 8 (17,4%), тогда как среди 88 лиц с длительностью диабета более 10 лет – у 26 (29,6%) человек ($\chi^2 = 1,759$, $p = 0,185$). У пациентов с МС медиана длительности СД1 составила 17 [4,3; 27,7] лет, при отсутствии МС – 11 [2,6; 25,2] лет ($p < 0,001$).

Пациенты с МС были старше по сравнению с лицами без МС ($p < 0,001$). Различия по частоте МС между мужчинами и женщинами отсутствовали. Медианные значения систолического АД в группе пациентов с МС были статистически значимо выше, чем у лиц с двумя компонентами МС и без МС, для диастолического АД статистически значимой разницы между группами 2 и 3 выявлено не было. Пациенты с МС имели более высокий ИМТ, также в группе 3 было значимо выше соотношение ОТ/ОБ по сравнению с группами 1 и 2.

Значимые различия в уровнях микроальбуминурии и СКФ определяют высокий риск диабетической нефропатии среди пациентов с МС. Несмотря на то что показатели ЛПВП входят в критерии диагностики МС, мы не получили статистически значимой раз-

Таблица 1. Характеристика исследованных групп пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия метаболического синдрома

Показатель	Группа 1: отсутствие МС (n=57)	Группа 2: наличие двух компонентов МС (n=43)	Группа 3: наличие МС (n=34)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Мужчины (n, %) Женщины (n, %)	32 (56,1) 25 (43,9)	20 (46,5) 23 (53,5)	15 (44,1) 19 (55,9)	>0,05	>0,05	>0,05
Возраст, годы	27 [18,96; 38,8]	34 [19,22; 42,8]	34 [22; 50,4]	0,032	0,105	<0,001
Длительность СД1, годы	11 [2,6; 25,2]	15 [5; 27]	17 [4,3; 27,7]	0,012	0,096	<0,001
ИМТ, кг/м ²	21,3 [19,46; 24,54]	24,15 [19,7; 28,4]	26,15 [21,66; 30,28]	<0,001	<0,001	<0,001
ОТ, см	75 [68; 84]	84 [71,2; 93]	87 [78,8; 97,7]	<0,001	<0,001	<0,001
ОТ/ОБ	0,82 [0,7; 0,932]	0,84 [0,756; 0,916]	0,865 [0,769; 0,974]	0,084	0,001	<0,001
САД, мм рт. ст.	112 [108; 122]	120 [100; 130]	130 [110; 140]	0,012	0,001	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	70 [60; 80]	70 [62; 89,6]	80 [70; 90]	0,013	0,269	0,002
МАУ, мг/л	6,44 [0; 30,76]	14 [0,404; 112,8]	25,675 [6,456; 525,5]	0,048	0,004	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	101 [79,8; 131]	96 [70,4; 121,2]	91 [55,9; 109]	0,011	0,016	<0,001
ОХС, ммоль/л	4,62 [3,604; 5,606]	4,95 [3,65; 6,216]	5,205 [3,7; 7,322]	>0,05	>0,05	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,47 [1,15; 2,014]	1,45 [1,102; 1,918]	1,315 [0,922; 2,264]	>0,05	>0,05	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,63 [1,784; 3,53]	3,05 [2,002; 4,022]	3,04 [1,867; 4,737]	0,079	0,072	0,002
ТГ, ммоль/л	0,87 [0,592; 1,26]	1,03 [0,67; 1,698]	1,46 [0,776; 2,36]	0,007	<0,001	<0,001
HbA1c, %	8,9 [6,92; 11,92]	9,9 [7,4; 12,18]	9,7 [7,52; 12,48]	>0,05	>0,05	>0,05
ФЧИ	2,27 [1,7; 3]	2 [1,5; 3,0875]	2 [1,5; 2,94]	0,113	0,011	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и 90% доверительного интервала. p₁₋₂ – достоверность отличий между группой без МС и группой с двумя компонентами МС; p₂₋₃ – достоверность отличий между группой с двумя компонентами МС и группой МС; p₁₋₃ – достоверность отличий между группой без МС и группой МС.

СД1 – сахарный диабет 1 типа; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; МАУ – микроальбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; HbA1c – гликированный гемоглобин; ФЧИ – фактор чувствительности к инсулину.

ницы в его уровне среди трех групп ($p > 0,05$), однако показатель ЛПНП был выше ($p = 0,002$) в группе 3 по сравнению с группой 1, тогда как уровни ТГ имели значимые различия между всеми тремя группами.

При распределении каждой группы по трем уровням HbA1c (менее 8,0%, 8,1–10% и >10%) различия в частоте достижения указанных значений этого маркера в зависимости от наличия МС были статистически не значимы (табл. 2).

Мы не получили статистически значимой разницы между медианными значениями HbA1c в трех группах (см. табл. 1). При исследовании влияния МС на потребность в инсулине в трех группах не было

установлено статистически значимых различий по уровню суточной дозы инсулина на килограмм массы тела пациента (в группе МС – 0,7 ед./кг, в группе с двумя компонентами МС – 0,7 ед./кг, в группе без МС – 0,72 ед./кг; $p = 0,701$), однако коэффициент чувствительности к инсулину оказался значимо ниже в группе МС в отличие от группы без МС ($p < 0,001$; см. табл. 1).

В отличие от других исследователей, показавших более высокую частоту всех микрососудистых осложнений у лиц с МС [3, 6, 11], в нашем исследовании у пациентов с МС обнаружена более высокая частота только диабетической нефропатии ($\chi^2 = 7,978$,

Таблица 2. Распределение исследованных пациентов с сахарным диабетом 1 типа по уровню гликированного гемоглобина

Уровень HbA1c, %	Группа 1: отсутствие MC (n= 57)	Группа 2: наличие двух компонентов MC (n=43)	Группа 3: наличие MC (n=34)	χ^2 , p
< 8,0 (n, %)	21 (36,8)	11 (25,6)	9 (26,5)	$\chi^2=4,327$, p=0,364
8,1–10,0 (n, %)	21 (36,8)	13 (30,2)	14 (41,2)	
>10,1 (n, %)	15 (26,4)	19 (44,2)	11 (32,3)	

Примечания: HbA1c – гликированный гемоглобин; MC – метаболический синдром.

p=0,019). Частота других осложнений, в том числе нейропатии ($\chi^2= 0,448$, p= 0,800) и ретинопатии ($\chi^2= 2,704$, p= 0,259) не зависела от наличия MC (рис. 3).

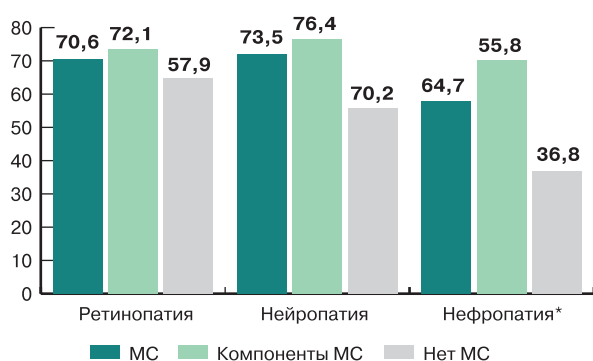


Рисунок 3. Частота микрососудистых осложнений у исследованных пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия метаболического синдрома.

* – p=0,019. MC – метаболический синдром.

Обсуждение

Распространенность MC у пациентов с СД1, полученная в нашем исследовании, составила 25,4%, что существенно отличается от результатов ранее проведенных в РФ исследований (7,1%). Это обусловлено использованием различных критериев MC, в частности учетом в нашем случае СД1 как одного из таких критериев. По данным Ferreira-Hermosillo A. et al. (2020), при использовании критерия JIS с учетом гликемии получен более высокий показатель распространенности MC, составляющий 33,3% [15]. Поскольку СД1 включен в качестве одного из диагностических критериев MC, предложенных JIS, его использование может приводить к переоценке распространенности этого синдрома, причем если не учитывать СД1, то частота MC может быть недооценена.

В нашем исследовании мы не получили значимой разницы в частоте MC между мужчинами и женщинами (p > 0,05), что также было показано в одном из зарубежных исследований [13]. Однако в ряде работ MC чаще встречался у женщин [2, 6]. Таким образом, нет единых данных о преобладании MC у определенного пола.

Более низкий фактор чувствительности к инсулину у лиц с MC (p < 0,001) свидетельствует о наличии у них инсулинорезистентности как основы MC. В нашем

исследовании отсутствовала статистически значимая разница между тремя группами по медиане уровня HbA1c, также она не наблюдалась в распределении групп по различным уровням этого маркера. Аналогичный результат был получен в более раннем зарубежном исследовании Ferreira-Hermosillo A. et al. (2020), где также отсутствовала значимая межгрупповая разница в уровнях HbA1c у пациентов с MC и без него [15]. В то же время в исследовании Guo K. et al. (2022) медиана HbA1c у лиц с MC оказалась выше, чем у пациентов без MC. Кроме того, доля пациентов с компенсированным углеводным обменом (HbA1c < 7,5%) была выше среди лиц без MC по сравнению с группой, имеющей MC (40,9 против 25,4%, p=0,031) [12]. В работе Huang Q. et al. (2022) более высокий уровень HbA1c выступал фактором риска MC [2]. Имеющиеся разногласия относительно значимости гликемического контроля в развитии MC требуют поиска факторов риска этого синдрома.

Логично, что наличие MC с инсулинорезистентностью в своей основе определяет необходимость применения более высоких доз инсулина у пациентов с MC. В нашем исследовании не было получено достоверной разницы в суточных дозах инсулина на килограмм массы тела между тремя группами. Аналогичные результаты приводятся и в исследовании Guo K. et al. (2022) [12].

MC служит фактором риска развития микрососудистых осложнений: диабетической ретинопатии, нейропатии, нефропатии [2, 6, 11]. Кроме того, установлена ассоциация между количеством присутствующих компонентов MC и распространенностью микроангиопатии, достигающей 100% у пациентов, имеющих все диагностические критерии MC [16]. Наши результаты демонстрируют ассоциацию MC лишь с нефропатией.

Заключение

Таким образом, MC является достаточно распространенным состоянием среди пациентов с СД1, которые имеют более низкую чувствительность к инсулину и большую частоту развития диабетической нефропатии. Однако отсутствие взаимосвязи между гликемическим контролем и наличием MC диктует необходимость поиска показателей, более точно оценивающих резистентность к инсулину и указывающих на повышенный риск развития микрососудистых осложнений СД1.

Литература/References

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640–45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Huang Q, Yang D, Deng H et al. Association between metabolic syndrome and microvascular complications in Chinese adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2022; 46(1): 93–103. doi: 10.4093/dmj.2020.0240.
- Riaz A, Asghar S, Shahid S et al. Prevalence of metabolic syndrome and its risk factors influence on microvascular complications in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Cureus*. 2024; 16(3): e55478. doi: 10.7759/cureus.55478.
- Lee AS, Twigg SM, Flack JR. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabet Med*. 2021; 38(2): e14376. doi: 10.1111/dme.14376.
- Guo K, Zhang L, Ye J et al. Metabolic syndrome associated with higher glycemic variability in type 1 diabetes: A multicenter cross-sectional study in china. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 972785. doi: 10.3389/fendo.2022.972785.
- Colom C, Rull A, Sanchez-Quesada JL, Perez A. Cardiovascular disease in type 1 diabetes mellitus: Epidemiology and management of cardiovascular risk. *J Clin Med*. 2021; 10(8): 1798. doi: 10.3390/jcm10081798.
- Lecumberri E, Nattero-Chavez L, Quinones Silva J et al. Impact of excluding hyperglycemia from international diabetes federation metabolic syndrome diagnostic criteria on prevalence of the syndrome and its association with microvascular complications, in adult patients with type 1 diabetes. *Endocrine*. 2022; 76(3): 601–11. doi: 10.1007/s12020-022-03041-8.
- Леонова Н.В., Чумакова Г.А., Цирикова А.В., Пушкарева С.В. Влияние метаболического синдрома на риск развития осложнений сахарного диабета типа 1. *Российский кардиологический журнал*. 2015; (4): 55–58. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-55-58.
- Wallace AS, Chang AR, Shin JI et al. Obesity and chronic kidney disease in US adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(5): 1247–56. doi: 10.1210/clinem/dgab927.
- Genua I, Franch-Nadal J, Navas E et al. Obesity and related comorbidities in a large population-based cohort of subjects with type 1 diabetes in Catalonia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1015614. doi: 10.3389/fendo.2022.1015614.
- Lee AS, Twigg SM, Flack JR. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabet Med*. 2021; 38(2): e14376. doi: 10.1111/dme.14376.
- Belete R, Ataro Z, Abdu A, Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021; 13(1): 25. doi: 10.1186/s13098-021-00641-8.
- Agrawal S, Ganie MA, Goyal A et al. Metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus at a tertiary centre in North India: A five year follow up study. *Diabetol Metab Syndr*. 2023; 17(6): 102781. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102781.
- Guo K, Zhang L, Ye J et al. Metabolic syndrome associated with higher glycemic variability in type 1 diabetes: A multicenter cross-sectional study in china. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 972785. doi: 10.3389/fendo.2022.972785.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 183: 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- Lee YB, Han K, Kim B et al. High proportion of adult cases and prevalence of metabolic syndrome in type 1 diabetes mellitus population in Korea: A nationwide study. *Diabetes Metab J*. 2019; 43(1): 76–89. doi: 10.4093/dmj.2018.0048.
- Ferreira-Hermosillo A, Ibarra-Salce R, Rodriguez-Malacara J, Molina-Ayala MA. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with Double Diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2020 15; 20(1): 87. doi: 10.1186/s12902-020-00570-z.
- Chillarón JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A et al. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 1: prevalencia y factores relacionados [Metabolic syndrome and type-1 diabetes mellitus: prevalence and associated factors]. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(4): 423–29 (in Spanish)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Малиевская Рамзия Илюсовна – ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-9841-0611; Scopus Author ID: 58922537100; eLibrary SPIN: 2226-4343; e-mail: ramsiya1987@mail.ru

Авзалетдинова Диана Шамилевна – д.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus Author ID: 8317662600; eLibrary SPIN: 5540-6951; e-mail: hyppocrat@mail.ru

Насретдинова Юлия Георгиевна – ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России. ORCID: 0009-0008-6565-6736; e-mail: y.nasretdinova@bk.ru

Урманова Индира Зуфаровна – врач-эндокринолог ГАУЗ «Арская ЦРБ». ORCID: 0009-0004-9920-4245; e-mail: urmanova.indira@mail.ru

Иксанова Динара Фаритовна – врач-эндокринолог ГБУЗ РБ «ГКБ № 5» (г. Уфа). ORCID: 0009-0006-1352-987X; e-mail: dinaraiksanova1996@yandex.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 08.07.2024. Рецензия получена 16.07.2024. Принята к публикации 16.10.2024.

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

*Ramsiya I. Malievskaya – MD, assistant professor, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-9841-0611; Scopus Author ID: 58922537100; eLibrary SPIN: 2226-4343; e-mail: ramsiya1987@mail.ru

Diana S. Avzaletdinova – MD, PhD, associate professor, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus Author ID: 8317662600; eLibrary SPIN: 5540-6951; e-mail: hyppocrat@mail.ru

Yulia G. Nasretdinova – resident of the Department of endocrinology, Bashkir State Medical University. ORCID: 0009-0008-6565-6736; e-mail: y.nasretdinova@bk.ru

Indira Z. Urmanova – endocrinologist, Arsk Central District Hospital. ORCID: 0009-0004-9920-4245; e-mail: urmanova.indira@mail.ru

Dinara F. Iksanova – endocrinologist, City Clinical Hospital №5 (Ufa). ORCID: 0009-0006-1352-987X; e-mail: dinaraiksanova1996@yandex.ru

*Corresponding author.

Received: 08.07.2024. Revision Received: 16.07.2024. Accepted: 16.10.2024.



Особенности гормональной регуляции углеводного обмена у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом

Скуридина Д.В., Левицкая А.Н.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Цель. Изучение особенностей гормональной регуляции углеводного обмена у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и гипогонадизмом при помощи оценки бета- и альфа-клеточной функции, а также степени инсулинорезистентности (ИР).

Материалы и методы. В исследование вошел 271 мужчина с СД2. Группу 1 составили пациенты с СД2 и подтвержденным гипогонадизмом (n=126), группу 2 – мужчины с СД2 без гипогонадизма (n=145). Оценивались индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер, уровень глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, триглицеридов (ТГ), инсулина, С-пептида, глюкагона, индексы HOMA-IR, HOMA-β, TYG.

Результаты. У пациентов с гипогонадизмом ИР по индексу HOMA-IR имела тенденцию к более высоким значениям ($\Delta 0,41$, $p=0,07$), а по индексу TYG была достоверно выше ($\Delta 0,14$, $p<0,05$). Также в группе 1 уровень ТГ был выше ($\Delta 0,33$, $p<0,05$), отмечались более высокие значения С-пептида ($\Delta 0,4$ нг/мл, $p<0,05$), инсулина ($\Delta 3,3$ мМЕ/мл, $p<0,05$) и индекса HOMA-β ($\Delta 15,7$ или выше на 84%, $p<0,001$). Умеренная отрицательная корреляция наблюдалась между уровнем общего тестостерона и индексом TYG ($r=-0,364$, $p<0,001$). В группе 1 медиана глюкагона оказалась достоверно ниже – 46 против 98,6 пг/мл ($p<0,05$). Все мужчины из группы 1, у которых оценивался базальный уровень глюкагона, имели его значения менее 150 пг/мл.

Заключение. Наличие функционального гипогонадизма у мужчин с СД2 ассоциировано с более выраженной ИР. Достоверная разница значений индекса TYG и уровня ТГ, а также обратная корреляционная взаимосвязь уровня общего тестостерона и индекса TYG подтверждают, что андрогенный дефицит при СД2 у мужчин можно рассматривать как самостоятельный фактор сердечно-сосудистого риска. СД2 у мужчин с функциональным гипогонадизмом характеризуется отсутствием базальной гиперглюкагонемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, мужской гипогонадизм, андрогенный дефицит, глюкагон, С-пептид, инсулин, бета-клетки, альфа-клетки, триглицериды.

Для цитирования: Скуридина Д.В., Левицкая А.Н. Особенности гормональной регуляции углеводного обмена у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 13–19. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-02



Hormonal regulation of carbohydrate metabolism in men with type 2 diabetes mellitus and hypogonadism

Skuridina D.V., Levitskaya A.N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The aim. Study of the features of hormonal regulation of carbohydrate metabolism in men with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypogonadism by assessing beta and alpha cell function, as well as the degree of insulin resistance (IR).

Material and methods. The study included 271 men with T2DM. Group 1 consisted of patients with T2DM and confirmed hypogonadism (n=126), group 2 consisted of men with T2DM without hypogonadism (n=145). Body mass index, waist circumference, hip circumference, fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, triglycerides (TG), insulin, C-peptide, glucagon, HOMA-IR, HOMA-β, TYG indices were evaluated.

Results. In patients with hypogonadism, IR tended to be higher according to the HOMA-IR index ($\Delta 0.41$, $p=0.07$), and significantly higher according to the TYG index ($\Delta 0.14$, $p<0.05$). Also, in group 1, the TG level was higher ($\Delta 0.33$, $p<0.05$), higher values of C-peptide ($\Delta 0.4$ ng/ml, $p<0.05$), insulin ($\Delta 3.3$ mIU/ml, $p<0.05$) and HOMA-β index ($\Delta 15.7$ or higher by 84%, $p<0.001$). A moderate negative correlation was observed between the total testosterone level and the TYG index ($r=-0.364$, $p<0.001$). In group 1, the median glucagon was significantly lower – 46 versus 98.6 pg/ml ($p<0.05$). All men from group 1 who had their basal glucagon levels assessed had values of less than 150 pg/ml.

Conclusion: The presence of functional hypogonadism in men with T2DM is associated with a more pronounced IR. The significant difference between the values of the TYG index and TG level, as well as the inverse correlation between total testosterone level and the TYG index, confirm that hypogonadism in T2DM in men can be considered as an independent cardiovascular risk factor. T2DM in men with functional hypogonadism is characterized by the absence of basal hyperglucagonemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, male hypogonadism, androgen deficiency, glucagon, C-peptide, insulin, beta cells, alpha cells.

For citation: Skuridina D.V., Levitskaya A.N. Hormonal regulation of carbohydrate metabolism in men with type 2 diabetes mellitus and hypogonadism. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 13–19. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-02

Введение

На сегодняшний день хорошо известно о развитии и прогрессировании инсулинорезистентности (ИР) у мужчин на фоне андрогенного дефицита. Есть убедительные данные, демонстрирующие повышение риска ранних нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа (СД2) у мужчин с гипогонадизмом. При этом на фоне уже развившегося СД2 гипогонадизм впервые диагностируется, согласно разным источникам, в 30–50% случаев [1–4]. По данным различных авторов, индекс НОМА-IR у мужчин с гипогонадизмом на 10–30% выше, чем у эугонадных пациентов с СД2 при сопоставимых антропометрических характеристиках и показателях гликемии и HbA1c ($p < 0,001$) [1, 2, 5]. Таким образом, ИР рассматривают как один из основных опосредующих механизмов между низким уровнем сывороточного тестостерона у мужчин и развитием СД2 [6–7]. Возможно, снижение анаболического эффекта тестостерона на мышечную ткань и накопление висцеральной жировой ткани на фоне андрогенного дефицита могут способствовать развитию и прогрессированию ИР [8]. Многие исследователи связывают это с уменьшением выработки адипонектина и избыточной продукцией лептина и резистина висцеральной жировой тканью [1, 9–11]. Кроме того, назначение заместительной терапии тестостероном таким пациентам способно снизить индекс НОМА-IR на 50% без интенсификации гипогликемической терапии [1].

Если о роли висцеральной жировой ткани и степени инсулинорезистентности при СД2 и андрогенном дефиците у мужчин накоплено достаточно данных, то об участии тестостерона в регуляции функции β - и α -клеток современному научному миру известно значительно меньше. Существенная разница в базальном уровне С-пептида у мужчин с гипогонадизмом отмечена лишь в нескольких современных публикациях об исследованиях на китайской популяции. Так, Cai M. et al. (2021) при изучении пациентов СД2 ($n=294$) и латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA-диабетом; $n=73$) наблюдали статистически значимую разницу в базальном уровне С-пептида у мужчин с гипогонадизмом и без. В группе пациентов с андрогенным дефицитом средний уровень С-пептида сыворотки оказался почти на 40% выше, чем в группе эугонадных мужчин (относительный риск (ОР) 1,397; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,147–1,794; $p < 0,001$). Однако выборку участников этого исследования составили преимущественно пациенты с декомпенсацией углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина 9–10%), среди которых 19% приходилось на больных с подтвержденной аутоиммунной этиологией диабета, а средний уровень С-пептида составлял всего $0,2 \pm 0,2$ нг/мл. В итоге по результатам множественной логистической регрессии межгрупповая разница в уровне С-пептида не подтвердилась [12].

В чуть более раннем исследовании Li Y et al. (2017) у мужчин с СД2 была обнаружена отрицательная корреляция между сывороточным уровнем общего тестостерона и базальным уровнем С-пептида. При этом статистической значимости взаимосвязь достигла в группе пациентов с ранним возрастом манифестации СД2 (средний возраст $29,86 \pm 6,31$ года; $r = -0,281$; $p = 0,004$). Однако выявленную закономерность авторы этой публикации авторы не комментируют [13].

Что касается функции α -клеток у мужчин с СД2 и гипогонадизмом, то никаких данных по этому вопросу в научной литературе нам найти не удалось. Единственным упоминанием взаимоотношений глюкагона и тестостерона является исследование Zzi-Engbeaya C. et al. (2020), демонстрирующее отсутствие влияния метаболически активной дозы глюкагона на секрецию репродуктивных гормонов у здоровых мужчин [14].

В нашем исследовании фокус-группу образовали мужчины с СД2 и функциональным нормогонадотропным гипогонадизмом.

Цель исследования

Изучение особенностей углеводного обмена и гормональной регуляции (вклад различных патогенетических дефектов) у мужчин с гипогонадизмом и СД2 при помощи оценки бета- и альфа-клеточной функции, а также степени ИР.

Материал и методы исследования

В исследование вошел 271 мужчина с СД2. Пациенты были стратифицированы на две группы в зависимости от наличия функционального гипогонадизма. Последний в соответствии с критериями Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) диагностировался при уровне общего тестостерона менее 8 нмоль/л, а в случае нахождения этого показателя в диапазоне от 8 до 12,1 нмоль/л – при значениях расчетного свободного тестостерона менее 243 пмоль/л (с учетом содержания глобулина, связывающего половые гормоны, и альбумина), определенных дважды, в сочетании с симптомами, которые ассоциированы с андрогенным дефицитом [15].

Определение общего тестостерона сыворотки крови выполнялось с 07:00 до 11:00 утра методом иммунохимического анализа. Для расчета свободного тестостерона оценивался уровень альбумина и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) при помощи хемилюминесцентного метода. Расчет проводился с помощью калькулятора University Hospital of Ghent, Belgium.

Группу 1 исследования составили пациенты с СД2 и лабораторно подтвержденным гипогонадизмом ($n=126$), группу 2 (контроль) – мужчины с СД2 и нормальным уровнем общего тестостерона ($n=145$). Пациенты с первичными формами гипогонадизма, нарушениями функции щитовидной железы, гиперпролактинемией были исключены из исследования.

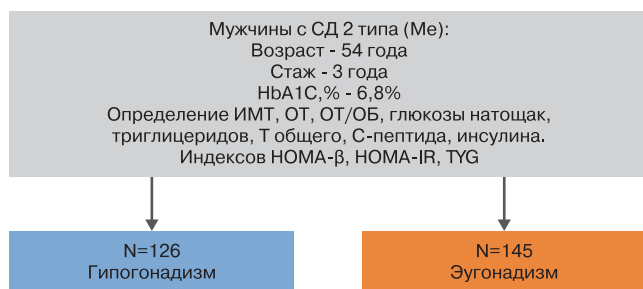


Рисунок 1. Дизайн исследования

В ходе обследования осуществлялась оценка следующих параметров (рис. 1): индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), уровня глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), триглицеридов (ТГ), инсулина, С-пептида, глюкагона, индексов НОМА-IR, НОМА-β, TYG ($\ln [\text{уровень ТГ натощак (мг/дл)} \times \text{глюкоза натощак (мг/дл)}] / 2$).

С учетом ненормальности распределения выборки применялась непараметрическая описательная статистика, достоверность различий определялась в соответствии с критерием Манна–Уитни, корреляционная взаимосвязь оценивалась при помощи коэффициента Спирмена.

Результаты

Группы исследования были сопоставимы по возрасту (медиана 54 года), возрасту дебюта (медиана 48–49 лет) и стажу СД2 (медиана 3 года), уровню HbA1c (медиана 6,8%). Медиана уровня гликемии натощак была выше на 0,65 ммоль/л в эугонадной группе – 7,5 [6,4; 9,2] против 6,85 [6,3; 8,3] в группе пациентов с гипогонадизмом, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,31$). Таким образом, обе группы участников исследования не различались по возрасту, стажу СД2 и степени компенсации углеводного обмена (табл. 1).

Большая часть пациентов получала пероральные сахароснижающие препараты и/или агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (82,1% в группе гипогонадизма и 81,7% в эугонадной группе). Инсулиноterapia (базис-болюсная или только базальная) проводилась

у 17,9% больных в группе 1 и у 18,3% в группе 2 (рис. 2). В обеих группах пациенты были преимущественно на комбинации из двух препаратов – 45% в группе гипогонадизма и 50% в эугонадной группе (рис. 3). Однако в группе гипогонадизма мужчины чаще применяли метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (идПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (инГЛТ-2) и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), тогда как базис-болюсная

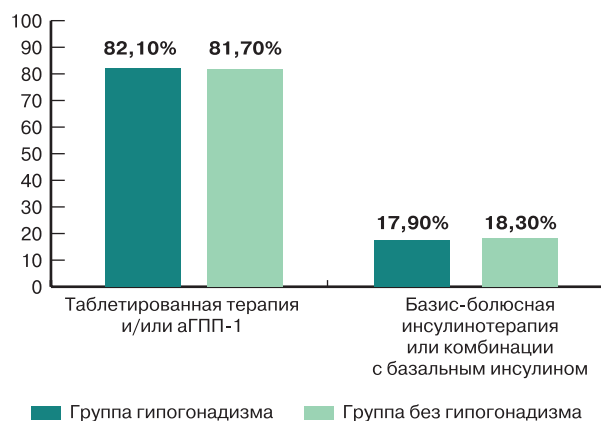


Рисунок 2. Частота применения различных противодиабетических препаратов в группах исследования. АрГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида-1.

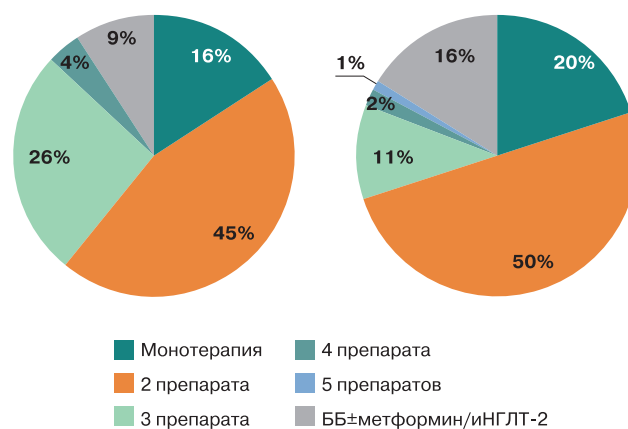


Рисунок 3. Количество противодиабетических препаратов, применявшихся в группах исследования (%). ББ – базис-болюсная инсулиноterapia; инГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Таблица 1. Общая характеристика групп исследования

Параметр	Группа 1: пациенты с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом (n=126)	Группа 2: пациенты с сахарным диабетом 2 типа без гипогонадизма (n=145)	p (критерий Манна–Уитни)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
Тестостерон общий, нмоль/л	7,61 [6,29; 9,0]	14,0 [12,3; 17,7]	<0,001
Возраст, годы	54 [48; 58,3]	54 [46; 60]	0,85
Возраст дебюта сахарного диабета 2 типа, годы	49 [42,8; 54,3]	48 [42; 54]	0,93
Стаж сахарного диабета 2 типа, лет	3 [1; 10]	3 [1; 10]	0,83
Гликированный гемоглобин, %	6,8 [6,1; 7,4]	6,8 [6,1; 8,5]	0,63
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,85 [6,3; 8,3]	7,5 [6,4; 9,2]	0,31

Примечания: Me – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль.

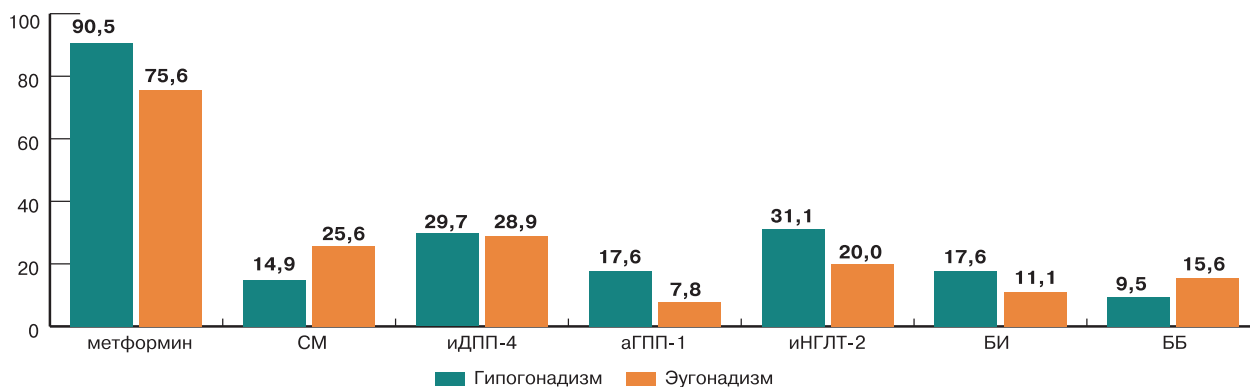


Рисунок 4. Структура противодиабетической терапии в группах исследования (%). СМ – препараты сульфонилмочевины; идПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; аГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида-1; инГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; БИ – базальная инсулиноterapia; ББ – базис-болюсная инсулиноterapia.

инсулиноterapia чаще использовалась пациентами в эугонадной группе (рис. 4).

При оценке антропометрических параметров были выявлены существенные межгрупповые различия. Мужчины с СД2 и гипогонадизмом имели достоверно более

высокие значения ИМТ (32,4 против 29,4, $p < 0,01$), ОТ (109 против 103,1 см, $p < 0,01$) и ОТ/ОБ (1,04 против 1,01, $p = 0,05$) относительно больных СД2 без гипогонадизма (табл. 2, рис. 5). Таким образом, у мужчин с СД2 наличие функционального гипогонадизма ассоцииро-

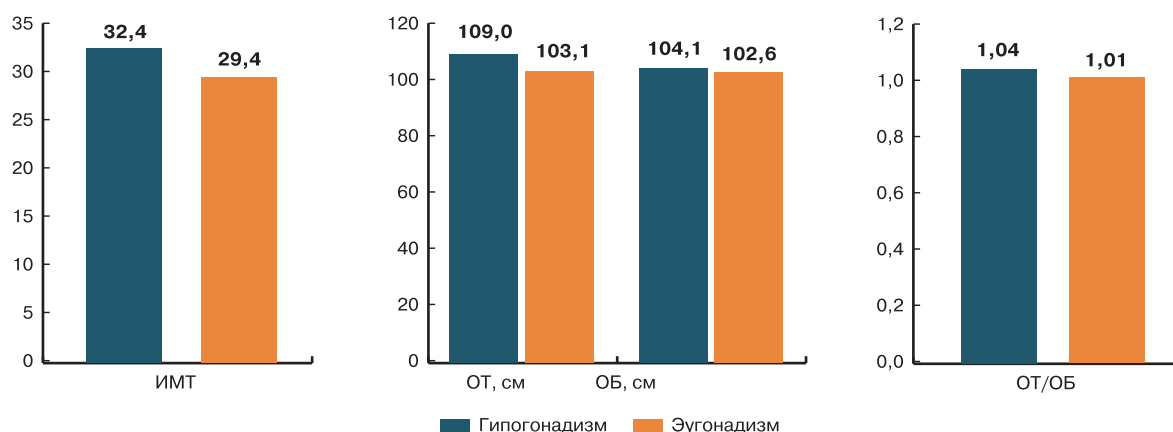


Рисунок 5. Медианы антропометрических параметров пациентов в группах с гипогонадизмом и без гипогонадизма. ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер.

Таблица 2. Антропометрические и гормональные характеристики пациентов в группах исследования

Параметр	Группа 1: пациенты с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом (n=126)	Группа 2: пациенты с сахарным диабетом 2 типа без гипогонадизма (n=145)	Δ	p (критерий Манна–Уитни)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]		
ИМТ	32,4 [28,7; 35,75]	29,4 [26,7; 33,3]	3	<0,01
ОТ, см	109 [101; 119]	103,1 [96,5; 110]	5,9	<0,01
ОБ, см	104,1 [100; 110]	102,6 [96,5; 108]	1,5	<0,05
ОТ/ОБ	1,04 [1,02; 1,07]	1,01 [0,99; 1,06]	0,03	<0,05
С-пептид, нг/мл	2,67 [2,05; 3,8]	2,27 [1,39; 3,08]	0,4	<0,05
Инсулин, uIU/ml	11,6 [8,52; 17,7]	8,3 [5,7; 10,5]	3,3	<0,05
Индекс НОМА-β	34,3 [21,7; 47,4]	18,6 [11,5; 31,0]	15,7	<0,001
Индекс НОМА-IR	3,22 [2,5; 5,43]	2,81 [1,55; 4,39]	0,41	0,07
ТГ, ммоль/л	1,88 [1,49; 2,56]	1,55 [1,13; 2,16]	0,33	<0,05
Индекс TYG	5,07 [4,86; 5,34]	4,93 [4,69; 5,16]	0,14	<0,05
	n=12	n=12		
Глюкагон, пг/мл	46 [31,1; 67,1]	98,6 [91,6; 166]	52,6	<0,05

Примечания: Me – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ТГ – триглицериды.

вано с более выраженным абдоминальным ожирением по сравнению с эугонадными пациентами.

По показателям гормонального профиля мужчины с СД2 и гипогонадизмом отличались достоверно более высокими показателями С-пептида ($\Delta 0,4$ нг/мл, $p < 0,05$), инсулина ($\Delta 3,3$ мМЕ/мл, $p < 0,05$) и индекса НОМА- β ($\Delta 15,7$ или выше на 84%, $p < 0,001$) (см. табл. 2). ИР, оценивавшаяся по индексу НОМА-IR, имела тенденцию к более высоким значениям в группе гипогонадизма ($\Delta 0,41$, $p = 0,07$), ИР по индексу TYG была достоверна выше ($\Delta 0,14$, $p < 0,05$) у пациентов с андрогенным дефицитом (рис. 6). Кроме того, обращали на себя внимание достоверно более высокие значения ТГ в группе гипогонадизма – $\Delta 0,33$ ($p < 0,05$).

Также наблюдалась умеренная отрицательная корреляция между уровнем общего тестостерона и индексом TYG ($r = -0,364$, $p < 0,001$), которая сохранялась в обеих группах, но была наиболее выражена в группе андрогенного дефицита ($r = -0,431$, $p < 0,001$). Слабая обратная корреляционная связь отмечалась также между уровнем общего тестостерона и С-пептида ($r = -0,259$, $p < 0,05$), общего тестостерона и инсулина ($r = -0,265$, $p < 0,05$; рис. 7).

Таким образом, у мужчин с СД2 и андрогенным дефицитом имела место бóльшая степень ИР и, вероятно, вследствие этого более выраженная продукция инсулина бета-клетками по сравнению с эугонадной группой.

Для определения базального уровня глюкагона из каждой группы были отобраны по 12 мужчин, получающих комбинацию метформин + иДПП-4 или метформин + иНГЛТ-2. В группе андрогенного дефицита медиана глюкагона оказалась достоверно ниже более чем на 50% в сравнении с эугонадной группой – 46 против 98,6 пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Более того, все пациенты с гипогонадизмом имели уровень глюкагона менее 150 пг/мл. При этом медиана уровня глюкозы плазмы крови натощак составила 5,9 [5,6; 7,0] и 7,5 [6,85; 8,8] ммоль/л в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,07$). Из этого следует, что СД2 у мужчин с функциональным гипогонадизмом, вероятно, характеризуется отсутствием базальной гиперглюкагонемии.

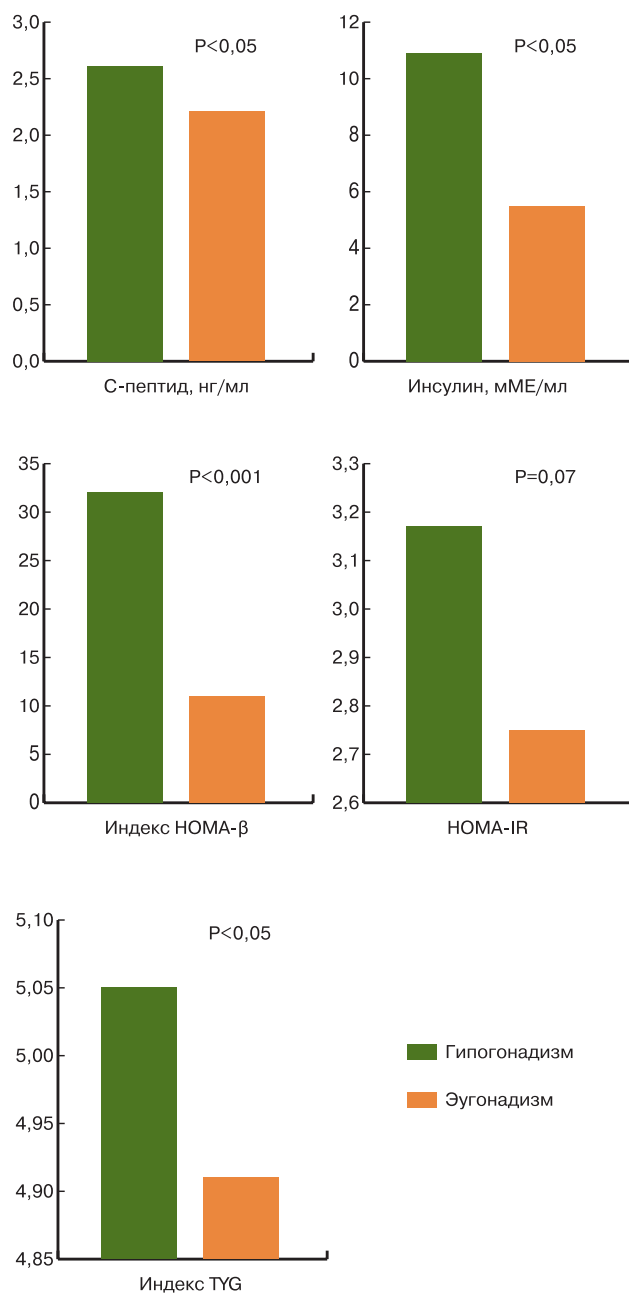


Рисунок 6. Медианы сравниваемых гормональных параметров и индексов в группах исследования

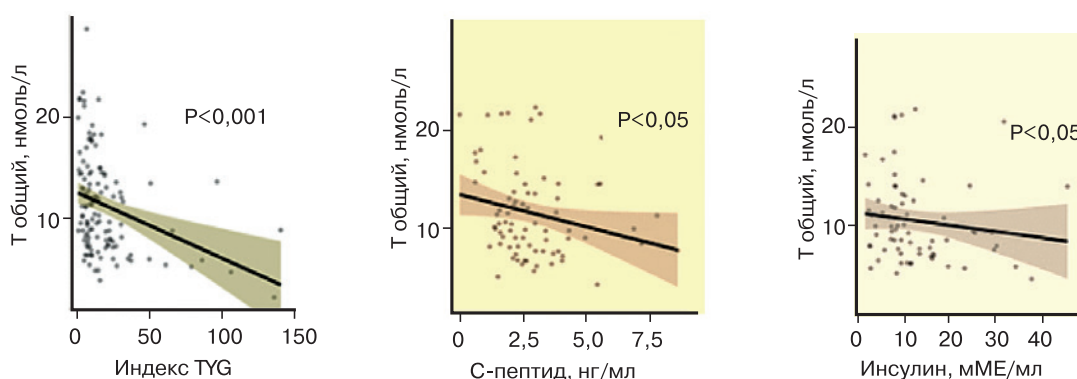


Рисунок 7. Корреляционные связи между уровнем общего тестостерона (Т), индексом TYG, уровнем С-пептида и инсулина у исследованных пациентов

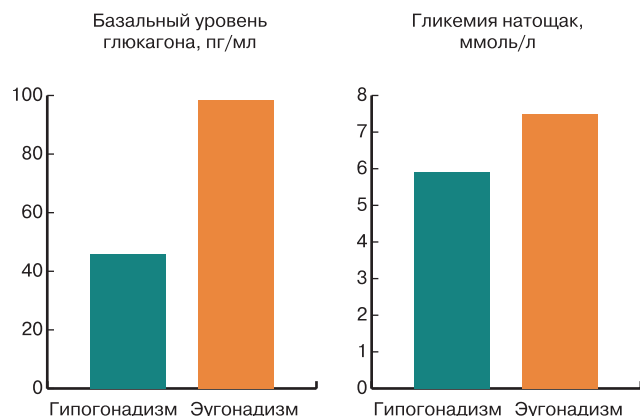


Рисунок 8. Медианы базального уровня глюкагона и глюкозы плазмы натощак у мужчин с сахарным диабетом 2 типа с гипогонадизмом и без гипогонадизма

мии и более низкими значениями гликемии натощак по сравнению с пациентами без гипогонадизма (рис. 8).

Таким образом, СД2 у мужчин с гипогонадизмом отличается более выраженными ИР и гиперинсулинемией, возможно, отсутствием базальной гиперглюкагонемии и более низкими значениями тощачковой гликемии.

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что мужчины с СД2 и функциональным гипогонадизмом отличаются от мужчин с СД2 и нормальным уровнем тестостерона более выраженной степенью абдоминального ожирения и ИР (по индексам НОМА-IR и TUG), а также вероятно в связи с этим более высокими значениями базального С-пептида, инсулина и индекса НОМА-β.

В нашей работе в очередной раз подтверждена взаимосвязь гипогонадизма, висцерального ожирения и ИР у мужчин с СД2. Кроме того, установлена сохранная базальная инсулинопродуцирующая способность бета-клеток у пациентов с СД2 и гипогонадизмом, позволяющая поддерживать более низкие значения гликемии натощак по сравнению с эугонадной контрольной группой. При этом полученные нами достоверная разница значений индекса TUG и уровня ТГ, а также обратная корреляционная взаимосвязь уровня общего тестостерона и индекса TUG подтверждают, что гипогонадизм при СД2 у мужчин можно рассматривать не только как фактор, усиливающий ИР, но и как самостоятельный фактор сердечно-сосудистого риска.

По-видимому, наличие гипогонадизма у мужчин ассоциируется с определенным патогенетическим фенотипом СД2, который характеризуется преимущественно ИР, сохранной бета-клеточной функцией и отсутствием базальной гиперглюкагонемии. Так, согласно данным Ahlqvist E et al., всех пациентов с СД2 можно разделить на 5 кластеров в зависимости от наличия аутоантител, возраста дебюта диабета,

ИМТ, HbA1c, индексов НОМА-IR и НОМА-β [17]. В представленном исследовании более высокие показатели НОМА-IR, С-пептида и НОМА-β наблюдались в 3 кластере, для которого была типична высокая эффективность применения тиазолидиндионов, а также наиболее высокий риск развития неалкогольной жировой болезни печени, хронической болезни почек и инфаркта миокарда. Вероятно, для мужчин этого кластера может быть характерен и андрогенный дефицит.

Заключение

Группы мужчин с СД2 в нашем исследовании отличались только отсутствием или наличием дефицита тестостерона при сопоставимых значениях возраста, стажа диабета и степени компенсации углеводного обмена. Полученные данные свидетельствуют о том, что у мужчин с функциональным гипогонадизмом СД2 сопровождается более выраженным висцеральным ожирением, ИР и повышенным сердечно-сосудистым риском по сравнению с больными СД2 без гипогонадизма. При этом для мужчин с СД2 и андрогенным дефицитом типичны сохранная бета-клеточная функция и, возможно, отсутствие гиперглюкагонемии.

Изучение роли гипогонадизма в развитии СД2 и его поздних осложнений остается крайне перспективным для выбора оптимальных подходов к лечению. Требуется больше данных, подтверждающих необходимость и безопасность назначения заместительной терапии тестостероном мужчинам с андрогенным дефицитом в дебюте СД2 в комбинации с различными противодиабетическими препаратами до стойкого достижения гликемического контроля и нормализации массы тела. На сегодняшний день известно, что заместительная терапия тестостероном в виде трансдермального геля уступает тестостерону ундеканату в плане улучшения контроля гликемии у мужчин с предиабетом и СД2 [18–19]. При этом трансдермальный гель с тестостероном пока остается препаратом выбора для мужчин с СД2 [15].

К настоящему времени на животных моделях и на культуре бета-клетках *in vitro* получены результаты, позволяющие предполагать роль тестостерона в регуляции работы бета-клеток. Согласно полученным данным, у мужчин действие тестостерона на андрогенные рецепторы в β-клетках может усиливать глюкозостимулированную секрецию инсулина за счет потенцирования инсулинотропного действия глюкагоноподобного пептида-1 [20–21].

Таким образом, роль тестостерона в регуляции углеводного обмена не вызывает сомнений, но для понимания всех ее механизмов необходимы дополнительные исследования, нацеленные на изучение не только базальной, но и постпрандиальной регуляции углеводного обмена у мужчин с СД2 и андрогенным дефицитом.

Литература/References

- Хрипун И.А., Воробьев С.В. Состояние функции эндотелия у мужчин с гипогонадизмом. Сахарный диабет. 2021; 24(5): 440–447. doi: 10.14341/DM12780.
- Zheng R, Cao L, Cao W et al. Risk factors for hypogonadism in male patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 5162167. doi: 10.1155/2016/5162167.
- Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю. Клинические и метаболические особенности мужчин с сахарным диабетом 2-го типа и гипогонадизмом. *Терапия.* 2023; 9(9): 7–15. doi: 10.18565/therapy.2023.9.7-15.
- Чернова М.О., Есауленко Д.И., Роживанова Е.Р. с соавт. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации: объединенный анализ данных исследований за период 2005–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023; 26(1): 4–12. doi: 10.14341/DM12978.
- Singh J, Sahoo AK, Swain J et al. Assessment of hypogonadism and its determinants among adult men with type 2 diabetes mellitus. *Assessment of hypogonadism and its determinants among adult men with type 2 diabetes mellitus. Prim Care Diabetes.* 2023; 17(4): 348–53. doi: 10.1016/j.pcd.2023.05.005.
- 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(4): 828–37. doi: 10.2337/dc10-1233.
- 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. doi: 10.1155/2018/4926789.
- Schiffer L, Kempegowda P, Arlt W, O'Reilly MW. Mechanisms in endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(3): R125–43. doi: 10.1530/EJE-17-0124.
- Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Гиподипонектинемия – маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2018; 7(2): 35–45. doi: 10.24411/2304-9529-2018-12003.
- Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease. *Can J Diabetes.* 2018; 42(4): 446–56. e1. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.10.040.
- Liu W, Zhou X, Li Y et al. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(6): e19052. doi: 10.1097/MD.00000000000019052.
- Cai M, Cui R, Yang P et al. Incidence and risk factors of hypogonadism in male patients with latent autoimmune diabetes and classic type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 675525. doi: 10.3389/fendo.2021.675525.
- Li Y, Zhang M, Liu X et al. Correlates and prevalence of hypogonadism in patients with early- and late-onset type 2 diabetes. *Andrology.* 2017; 5(4): 739–43. doi: 10.1111/andr.12360.
- Zzi-Engbeaya C, Jones S, Crustna Y et al. Acute effects of glucagon on reproductive hormone secretion in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(6): 1899–905. doi: 10.1210/clinem/dgaa164.
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. с соавт. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм.* 2021; 18(4): 496–507. doi: 10.14341/omet12817.
- Демидова Т.Ю., Измайлова К.М., Белова К.М. Роль триглицеридно-глюкозного индекса в определении сердечно-сосудистого и метаболического прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2023; 17(9): 47–57. doi: 10.21518/ms2023-172.
- Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: A data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(5): 361–69. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
- Bhasin S, Lincoff AM, Nissen SE et al. Effect of testosterone on progression from prediabetes to diabetes in men with hypogonadism: A substudy of the TRAVERSE randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* Published online February 05, 2024. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.7862.
- Xu W, Qadir MMF, Nasteska D et al. Architecture of androgen receptor pathways amplifying glucagon-like peptide-1 insulinotropic action in male pancreatic β cells. *Cell Rep.* 2023; 42(5): 112529. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112529.
- Xu W, Schiffer L, Qadir MMF et al. Intracrine testosterone activation in human pancreatic β -cells stimulates insulin secretion. *Diabetes.* 2020; 69(11): 2392–99. doi: 10.2337/db20-0228.
- Navarro G, Xu W, Jacobson DA et al. Extranuclear actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male. *Cell Metab.* 2016; 23(5): 837–51. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.015.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Скуридина Дарья Викторовна – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

Левицкая Анастасия Николаевна – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9430-0391; e-mail: levitskaya.anastasiya@internet.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 02.02.2025. Рецензия получена 16.03.2025. Принята к публикации 20.03.2025.

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

*Daria V. Skuridina – assistant at the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

Anastasiya N. Levitskaya – assistant at the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9430-0391, e-mail: levitskaya.anastasiya@internet.ru

*Corresponding author.

Received: 02.02.2025. Revision Received: 16.03.2025. Accepted: 20.03.2025.



Разнообразие плеiotропных эффектов семаглутида: от потенциальных механизмов к реальным клиническим результатам

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Ширнина М.Е.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Современная кардио-рено-метаболическая стратегия в наблюдении и лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) обязывает клинициста все чаще отдавать предпочтение ранней комбинированной терапии, которая обеспечивает не только надежный и безопасный гликемический контроль, но и протекцию в отношении кардиоренальных осложнений заболевания. К препаратам, удовлетворяющими этим требованиям, относятся ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), которые демонстрируют не только высокий профиль эффективности и безопасности, но и снижение риска основных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и летальности. Более того, на сегодняшний день известно, что плеiotропные эффекты этих препаратов не ограничиваются рамками кардиоренальной протекции. В этой статье обсуждаются новейшие данные об эффектах арГПП-1, которые открывают совершенно неожиданные перспективы в применении этих препаратов, такие как лечение хронической сердечной недостаточности, неалкогольной жировой болезни печени и нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, инкретины, ожирение, сахарный диабет 2 типа, плеiotропные эффекты, семаглутид, хроническая сердечная недостаточность, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Ширнина М.Е. Разнообразие плеiotропных эффектов семаглутида: от потенциальных механизмов к реальным клиническим результатам. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 20–30. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-03



Diversity of pleiotropic effects of semaglutide: From potential mechanisms to real clinical outcomes

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya., Shirnina M.E.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The new cardio-reno-metabolic strategy in the monitoring and treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) obliges the clinician to increasingly prefer early combination therapy, which provides not only reliable and safe glycemic control, but also protection against cardio-renal complications of T2DM. The drugs that meet these requirements are sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, which have shown not only a high efficacy and safety profile, but also a reduced risk of major cardiovascular diseases, chronic kidney disease and mortality. Moreover, it is currently known that the pleiotropic effects of these drugs are not limited to cardio-renal protection. This article discusses the latest data on the effects of GLP-1 receptor agonists, which open up completely unexpected prospects for the use of these drugs, such as the treatment of heart failure, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and neurodegenerative diseases.

Key words: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, incretins, obesity, type 2 diabetes mellitus, pleiotropic effects, semaglutide, chronic heart failure, atherosclerotic cardiovascular diseases.

For citation: Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya., Shirnina M.E. Diversity of pleiotropic effects of semaglutide: From potential mechanisms to real clinical outcomes. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 20–30. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-03

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – тяжелое, многофакторное, перманентно прогрессирующее метаболическое заболевание, распространенность которого в настоящее время достигла масштабов мировой неинфекционной эпидемии. Расширение представлений о многогранности патогенеза СД2, понимание единых патофизиологических механизмов развития

микро- и макрососудистых осложнений, хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также появление органопротективных и жизнесберегающих противодиабетических препаратов, обладающих множеством плеiotропных эффектов, существенно изменили современную парадигму лечения СД2, сфокусировав внимание на комплексном кардио-рено-метаболическом подходе [1].

Современные алгоритмы и клинические рекомендации по ведению пациентов СД2 акцентируют внимание на важности комбинированной сахароснижающей терапии для безопасного достижения гликемических целей, коррекции классических факторов сердечно-сосудистого риска и управлении массой тела, что диктует потребность раннего назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Применение этих групп препаратов направлено на достижение целевых уровней гликемии и плейотропных эффектов, своевременную органопroteкцию и лечение коморбидных состояний, таких как атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) и ожирение. В настоящее время использование иНГЛТ-2 и арГПП-1 выходит за рамки исключительно СД2, охватывая различные терапевтические области.

АрГПП-1 представляют собой инновационный класс сахароснижающих препаратов, разработанный целенаправленно для патогенетически обоснованного лечения пациентов СД2 и позволяющий достигать выраженной динамики уровня глюкозы крови,

натид) и аналоги человеческого ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) короткого и длительного действия. Будучи очень схожими по своему выраженному сахароснижающему эффекту и значимому действию на динамику уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) при СД2, препараты внутри каждой из этих подгрупп в то же время характеризуются неоднородными плейотропными эффектами и различным влиянием на крупные сердечно-сосудистые конечные точки MACE. Так, лираглутид в исследовании LEADER, дулаглутид в REWIND и семаглутид в SUSTAIN продемонстрировали благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему и почки, достоверное снижение MACE и почечных исходов, в то время как в программах EXCEL (эксенатид) и ELIXA (ликсисенатид) была установлена «не меньшая безопасность» соответствующих препаратов по сравнению с плацебо.

Кроме того, арГПП-1 показали чрезвычайно интересный спектр негликемических плейотропных эффектов, обусловленных локализацией одноименных рецепторов в различных органах и тканях, что расширило горизонты улучшения глобального прогноза при СД2 (рис. 1). В первую очередь назначение арГПП-1 создает

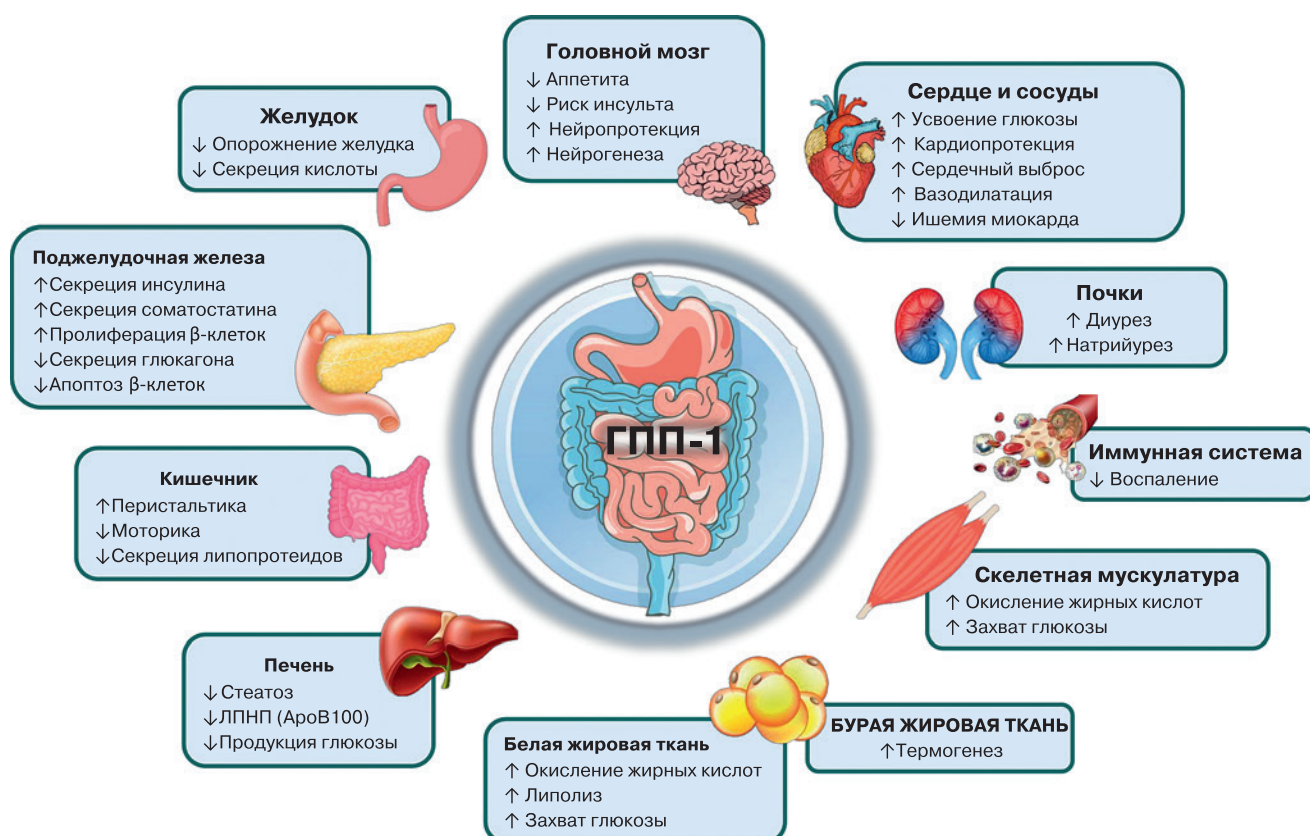


Рисунок 1. Эффекты ГПП-1. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ApoB100 – аполипопротеин B-100. Адаптировано из [2]

сопоставимой с эффектами инсулина, но без гипогликемических реакций и высокой вариабельности гликемического профиля [2]. АрГПП-1 – гетерогенная группа лекарственных средств, которые подразделяются на производные эксенатида-4 (эксенатид, ликсисе-

возможность достижения многофакторного контроля у пациентов СД2 путем клинически значимого снижения уровней артериального давления (АД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), что повышает эффективность профильной терапии [3]. Сле-

дующий значимый эффект препаратов этой группы – влияние на массу тела, изменение пищевого поведения, моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Следует подчеркнуть, что именно выраженное снижение массы тела на фоне терапии определенными арГПП-1 стало следующим ключевым направлением для их клинического использования, зарегистрированным в качестве самостоятельного показания к применению (семаглутид и лираглутид) [4]. Среди плеiotропных эффектов арГПП-1 описаны не только кардио- и нефропротективные свойства, но и гепатопротективное действие при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и стеатогепатите, нейропротективное действие, а также влияние на аддиктивное поведение.

Целью настоящего обзора стало обобщение плеiotропных эффектов семаглутида, включая анализ доказательной базы, касающейся первичной и вторичной профилактики ССЗ как у пациентов с СД2, так и с ожирением, а также ряда других дополнительных свойств этого арГПП-1 в отношении различных органов и систем.

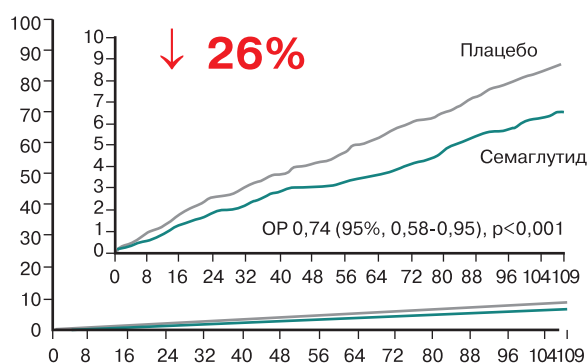
Кардиопротективные эффекты семаглутида

В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выдвинуло требование, согласно которому новые сахароснижающие

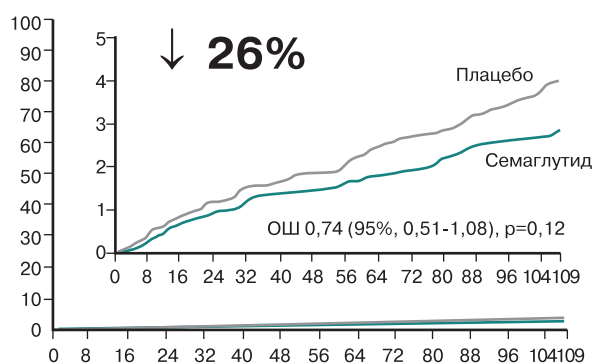
препараты необходимо изучить в отношении сердечно-сосудистой безопасности в рамках многоцентровых клинических исследований, открыв эру CVOT-исследований.

Впервые кардиопротективные эффекты семаглутида у пациентов с СД2 были продемонстрированы в специально спланированном исследовании SUSTAIN-6. Первичная составная конечная точка включала нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смертность от ССЗ. В исследование были включены 3297 пациентов с СД2, медиана наблюдения составила 104 нед. Важно отметить, что у большинства участников (83%) уже имелись установленные ССЗ, что свидетельствовало о высокой степени риска в исследуемой популяции. Применение семаглутида привело к снижению MACE на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,58–0,95; $p < 0,001$). Смертность от сердечно-сосудистых причин и риск нефатального инфаркта миокарда не различались статистически значимо между группами семаглутида и плацебо. Наиболее неожиданным и важным результатом SUSTAIN-6 оказалось снижение риска инсульта на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,99; $p = 0,04$) при применении семаглутида [5] (рис. 2). Результаты программы SUSTAIN послужили основанием для одобрения семаглутида не только для лечения СД2, но и снижения риска больших ССЗ у этой категории пациентов.

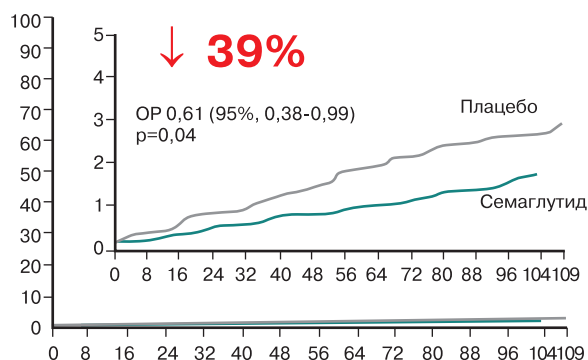
А. Первичная конечная сердечно-сосудистая точка



В. Нефатальный инфаркт миокарда



С. Нефатальный инсульт



Д. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний

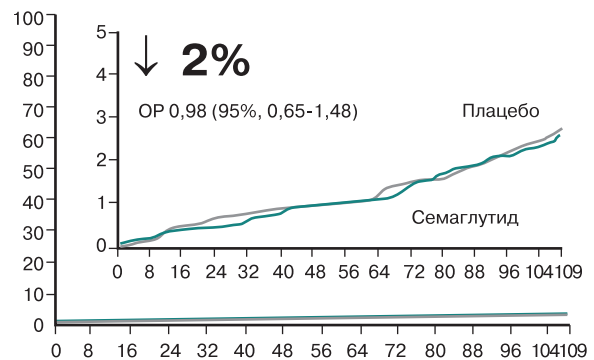
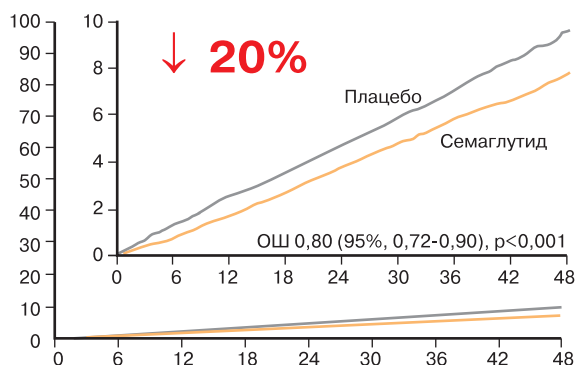
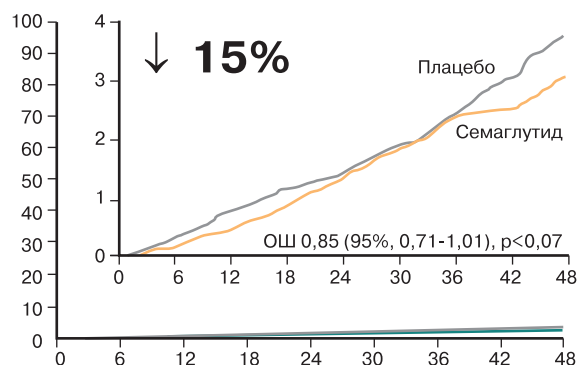


Рисунок 2. Клинические исходы при применении семаглутида по сравнению с плацебо, полученные в исследовании SUSTAIN-6. Примечание: А – кумулятивная частота первичной сердечно-сосудистой комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт); В – кумулятивная частота нефатального инфаркта миокарда; С – кумулятивная частота нефатального инсульта; Д – кумулятивная частота сердечно-сосудистой смертности

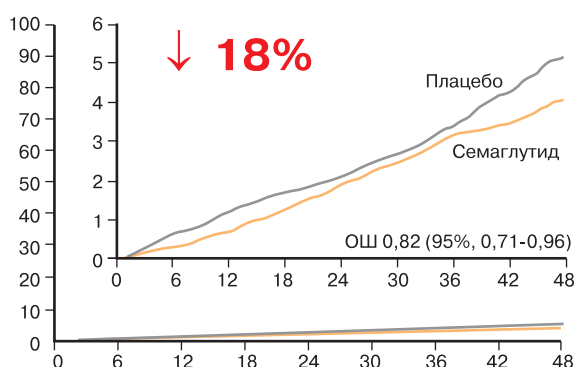
А. Первичная конечная сердечно-сосудистая точка



В. Смерть от сердечно-сосудистых причин



С. Первичная конечная точка исходов СН



D. Смерть от любых причин

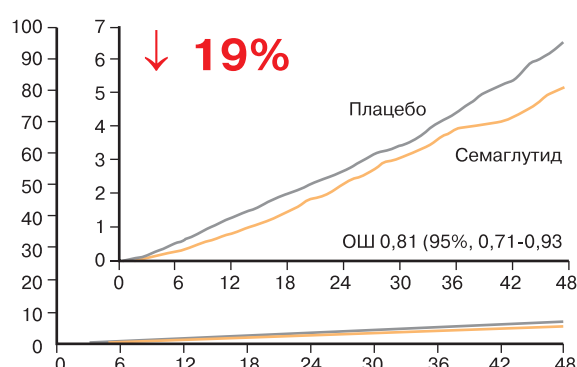


Рисунок 3. Клинические исходы при применении семаглутида по сравнению с плацебо, полученные в исследовании SELECT. Примечание: А – кумулятивная частота первичной сердечно-сосудистой комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт); В – кумулятивная частота первой вторичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин); С – кумулятивная частота второй вторичной конечной точки (сердечная недостаточность, смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация или срочный визит к врачу по поводу сердечной недостаточности); D – кумулятивная частота третьей вторичной конечной точки (смерть от любой причины)

Следующим этапом изучения семаглутида стала оценка безопасности и эффективности его пероральной формы в исследовании PIONEER 6. Пациенты были рандомизированы для приема семаглутида (14 мг с медленной титрацией дозы, начиная с 3 мг) перорально 1 раз в день или плацебо в дополнение к стандартному лечению. В течение медианного периода наблюдения 15,9 мес. первичная составная конечная точка MACE была зарегистрирована у 3,8% пациентов в группе перорального семаглутида по сравнению с 4,8% в группе плацебо, что подтверждает не меньшую эффективность этого препарата относительно плацебо ($p < 0,001$). Анализ отдельных компонентов MACE выявил статистически значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ: 0,27–0,92) в группе перорального семаглутида. Значимых различий по другим компонентам MACE не наблюдалось: нефатальный инфаркт миокарда произошел у 2,3% пациентов в группе перорального семаглутида и у 1,9% в группе плацебо (ОР 1,18; 95% ДИ: 0,73–1,90), а нефатальный инсульт – у 0,8 и 1,0% соответственно (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,35–1,57). Смертность по любой причине составила 1,4% в группе перорального семаглутида против 2,8% в группе плацебо (ОР 0,51; 95% ДИ: 0,31–0,84) [6].

Кардиопротективные свойства семаглутида у пациентов с ожирением или избыточной массой тела (индекс массы тела более 27 кг/м^2) без нарушений углеводного обмена, но имеющих хотя бы одно ССЗ в анамнезе, изучались в рамках крупномасштабного клинического исследования SELECT. Это исследование отличалось двумя важными аспектами: большим количеством участников ($n = 17\,604$) и наличием у них тяжелого сердечно-сосудистого анамнеза, что требовало вторичной профилактики. Среди участников исследования 76,3% имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, 23% – инсульт, 8,6% страдали заболеваниями периферических артерий, 24,0% – ХСН, у 64,5% был предиабет. Важно отметить, что из исследования были исключены пациенты с установленным диагнозом СД2, те, кто получал арГПП-1 в течение 3 мес. до включения, а также больные с тяжелой ХСН (IV функциональный класс по NYHA), терминальной стадией ХБП или находившиеся на диализе. Результаты программы SELECT показали значительное снижение первичной составной конечной точки MACE на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,72–0,90; $p < 0,001$) при применении семаглутида. Кроме того, на фоне его использования было зафиксировано снижение общей смертности на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,71–0,93; $p < 0,001$; рис. 3) [7].

Таким образом, полученные в CVOT-исследованиях данные доказывают целесообразность применения семаглутида не только у пациентов с СД2, но и при ожирении. Это меняет долгосрочные цели терапии и в целом стратегию управления кардиометаболическим континуумом, открывая перспективы для ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Органопротективные свойства семаглутида связаны с широкой экспрессией рецепторов ГПП-1 в различных органах и тканях, включая сердце, сосудистую стенку, почки и клетки иммунной системы. Как уже подчеркивалось выше, семаглутид способствует снижению АД за счет вазодилатации, натрийуреза и уменьшения симпатической активности. Кроме того, он улучшает липидный профиль крови, повышая уровень липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и снижая содержание триглицеридов, а также оказывает положительное воздействие на эндотелиальную функцию. Помимо коррекции множества факторов сердечно-сосудистого риска, семаглутид обладает противовоспалительными и антитромботическими свойствами, что играет важную роль в улучшении прогноза у пациентов с ССЗ.

Роль семаглутида в терапии ХСН

ХСН является одним из наиболее ранних и распространенных коморбидных состояний у пациентов с СД2, а также у людей с ожирением. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о широкой распространенности в этой когорте пациентов фенотипа ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), которая принципиально отличается по этиологии и патогенетическим механизмам развития, а также имеет крайне неблагоприятный прогноз. Установлено, что риск повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСНсФВ в течение первых 6 нед. после выписки из стационара превышает 50%, а пятилетняя выживаемость соответствующих пациентов, напротив, не превышает 50%. До недавнего времени отсутствовали эффективные стратегии лечения ХСНсФВ. Среди четырех классов препаратов (иАПФ/АРНИ, бета-блокаторы, АМКР, иНГЛТ2), рекомендованных при ХСНсФВ, только иНГЛТ-2 продемонстрировали сопоставимую эффективность в когорте пациентов с ХСНсФВ. Согласно данным клинических и экспериментальных исследований, ключевую роль в развитии ХСНсФВ играют низкоинтенсивное воспаление на уровне миокарда, коронарных сосудов и микроциркулярного русла, уменьшение податливости миокарда левого желудочка (ЛЖ) и нарушение его диастолической функции на фоне метаболических нарушений, главным образом расстройств углеводного и жирового обмена. Учитывая такие плейотропные эффекты семаглутида, как противовоспалительное и кардиопротективное действие, изучение его потенциала при ХСНсФВ представляется достаточно интересным и перспективным.

Клиническая эффективность семаглутида в от-

ношении риска развития ХСН и ее течения впервые прицельно изучалась в рамках исследования SELECT, в котором оценивалось влияние препарата не только на комбинированные показатели сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), но и на составную конечную точку по ХСН, включающую смерть от ССЗ или госпитализацию по поводу ХСН. Как было сказано выше, в исследование были включены пациенты с индексом массы тела (ИМТ) более 27 кг/м², наличием как минимум одного ССЗ в анамнезе и отсутствием СД2. Из всей когорты участников (n = 17 604) 24% пациентов имели ХСН, медиана наблюдения составила 34 нед. Лечение семаглутидом ассоциировалось со снижением главной конечной точки по ХСН на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,71–0,96). При этом статистически значимого снижения смерти от кардиоваскулярных причин не наблюдалось (ОР 0,71–1,01; p=0,07; рис. 3).

В продолжение исследования SELECT влияние семаглутида на течение ХСНсФВ изучалось в исследованиях STEP-HFrEF, в которое включали пациентов с ожирением и ХСНсФВ (n=529), и в исследовании (n=616), в которое отбирались пациенты с ХСНсФВ, ожирением и СД2. Медиана наблюдения в каждом из исследований составила 52 нед., участники получали семаглутид в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю. Первичная конечная точка была определена как изменение результата по шкале Канзасского опросника для оценки качества жизни больных с сердечной недостаточностью (KCCQ-CSS) и изменение массы тела. Вторичными конечными точками были изменения показателя теста 6-минутной ходьбы и концентрации С-реактивного белка (СРБ), а также составная конечная точка, включавшая смерть по любой причине, случаи сердечной недостаточности и различия в изменениях результатов по KCCQ-CSS и дистанции 6-минутной ходьбы. В эти исследования вошли пациенты с ИМТ >30 кг/м², ХСН с фракцией выброса ЛЖ не менее 45%, II–IV функциональным классом (ФК) по NYHA и оценкой по шкале KCCQ-CSS менее 90 баллов. Согласно объединенному анализу результатов исследований, в группе семаглутида наблюдалось достоверное улучшение показателей по KCCQ-CSS и снижение массы тела между исходным уровнем и 52-й неделей по сравнению с плацебо: средняя разница между группами по KCCQ-CSS составила 7,5 балла (p <0,0001), по массе тела – -8,4% (p <0,0001). Также у пациентов, получавших семаглутид, отмечалось улучшение функционального статуса: результаты теста 6-минутной ходьбы в этой группе увеличились на 17,1 м. Более того, на фоне применения этого препарата было зафиксировано снижение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ожирением на 52-й неделе (p=0,0002). Примечательно, что улучшение различных аспектов качества жизни, оценивавшихся по соответствующим шкалам, было более выражено у пациентов с более высоким исходным содержанием NT-proBNP (p=0,004),

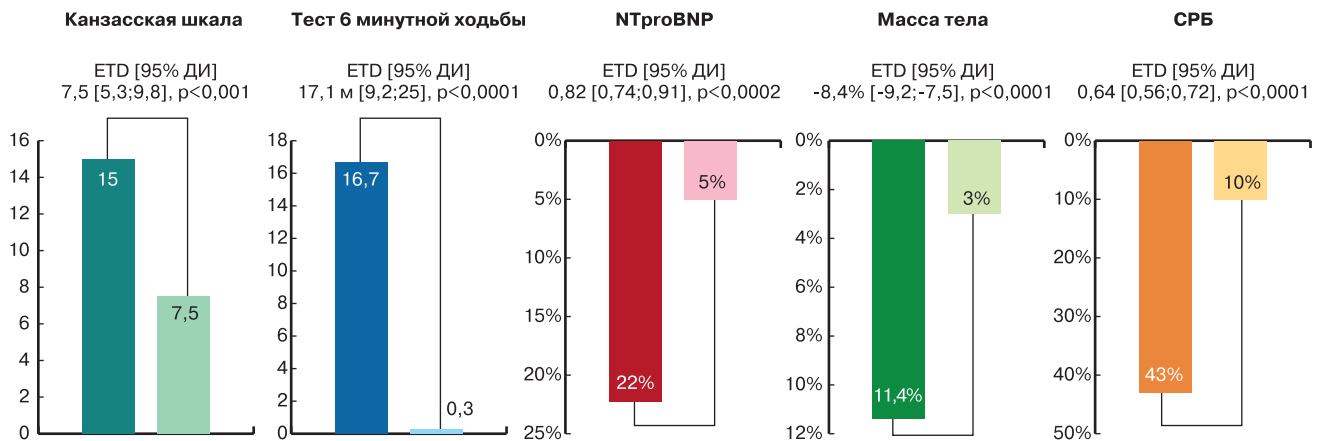


Рисунок 4. Анализ эффективности семаглутида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса по данным объединенного анализа исследований STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM

в то время как снижение массы тела не коррелировало с исходным уровнем этого маркера ($p = 0,21$) [8, 9]. Подтверждением противовоспалительных эффектов семаглутида стало более значимое снижение уровня СРБ в группе семаглутида: -43 против -10% в группе плацебо (рис. 4). Наконец, крайне важно отметить установленное существенное снижение риска госпитализации по поводу ХСН и риска смерти от ССЗ при использовании семаглутида — на 73% (ОР $0,27$; 95% ДИ: $0,12-0,56$) и 69% (ОР $0,31$; 95% ДИ: $0,15-0,62$) по сравнению с группой плацебо соответственно.

Следует подчеркнуть, что результаты, полученные в каждом из исследований, а также данные предварительного определенного вторичного анализа исследований STEP-HFrEF и STEP-HFrEF-DM убедительно свидетельствуют: благоприятные эффекты семаглутида при ХСНсФВ (улучшение качества жизни, повышение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение неблагоприятных событий, связанных с ХСН) не зависят от пола пациентов или наличия СД2. Это значительно расширяет потенциальную область применения семаглутида в лечении ХСНсФВ, делая его перспективным терапевтическим вариантом для более широкого круга пациентов.

Отдельный интерес представляет вторичный анализ результатов исследования FLOW, в котором анализировалось влияние семаглутида на основные исходы ХСН у пациентов с СД2 и ХБП. FLOW — масштабное рандомизированное клиническое исследование с медианой наблюдения $3,4$ года, объединившее более 3000 человек с СД2 и ХБП, из которых $19,4\%$ имели ХСН. Лечение семаглутидом снижало комбинированную точку ХСН (госпитализация по поводу этого заболевания или смерть от сердечно-сосудистых причин) на 27% (ОР $0,73$; 95% ДИ $0,62-0,87$; $p=0,0005$), госпитализации по причине декомпенсации ХСН на 27% (ОР $0,73$; 95% ДИ $0,58-0,92$; $p=0,0068$) и время смерти от ССЗ на 29% (ОР $0,71$; 95% ДИ $0,56-0,89$; $p=0,0036$) [10].

Таким образом, в клинических исследованиях семаглутид показал как улучшение качества жизни,

так и улучшение прогноза у пациентов с ХСНсФВ, ожирением и СД2. Примечательно, что результаты, полученные в ходе крупных рандомизированных исследований по изучению влияния семаглутида на сердечно-сосудистые исходы у широкого круга пациентов, в том числе с ХСН, уже нашли отражение в различных клинических рекомендациях. Так, обновленные стандарты медицинской помощи пациентам с СД от Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2025 г. и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2024 г. рекомендуют назначение семаглутида с доказанной эффективностью всем пациентам с симптоматической ХСНсФВ и ожирением для уменьшения симптомов, связанных с ХСН, и повышения толерантности к физическим нагрузкам независимо от уровня HbA1c (уровень доказательности A) [11, 12].

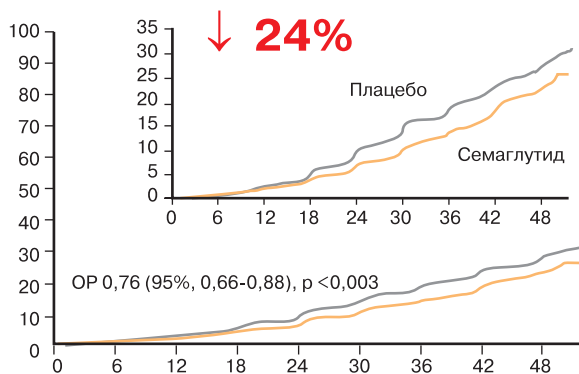
Семаглутид и ХБП

ХБП является еще одним серьезным и жизнеугрожающим осложнением СД, встречающимся у каждого второго пациента. Она занимает шестое место среди причин инвалидности и четвертое среди причин смертности в мире. Пациенты с СД2 и ХБП подвержены высокому риску развития ХСН и преждевременной смерти от сердечно-сосудистых причин. Тяжесть ХБП напрямую коррелирует с частотой сердечно-сосудистых событий. Риск любого сердечно-сосудистого события возрастает по мере снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), варьируя от увеличения риска на 43% при рСКФ от 45 до 59 мл/мин./ $1,73$ м² до 343% при значении этого показателя менее 15 мл/мин./ $1,73$ м². В крупных CVOT-исследованиях ар-ГПП-1 продемонстрировали нефропротективные свойства и способность замедлять прогрессирование почечной дисфункции. Эти данные обусловили необходимость проведения целенаправленного исследования для более детальной оценки влияния этой группы препаратов на функцию почек.

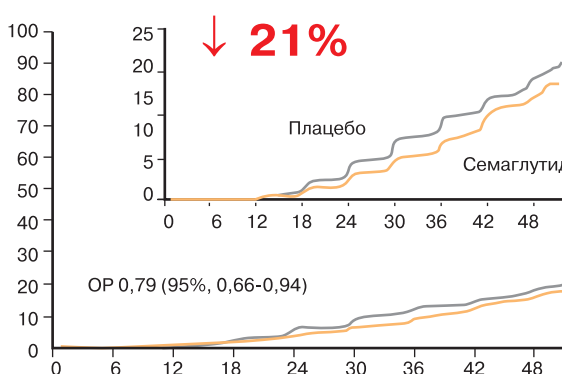
Оценка почечных эффектов семаглутида у пациентов с СД2 и ХБП служила одной из ключевых задач исследования FLOW, в которое были включены 3533 пациента, а период наблюдения равнялся 3,4 года. У 242 (6,9%) участников наблюдался низкий/умеренный риск по классификации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), у 878 (24,9%) – высокий,

возникшей нефропатии на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,66–0,94) в группе семаглутида по сравнению с плацебо. По данным анализа вторичных конечных точек, семаглутид превосходил плацебо в отношении замедления снижения рСКФ за год (на 1,16 мл/мин./1,73 м² медленнее; $p < 0,001$; рис. 5). Риск основных сердечно-сосудистых событий в группе семаглутида оказался

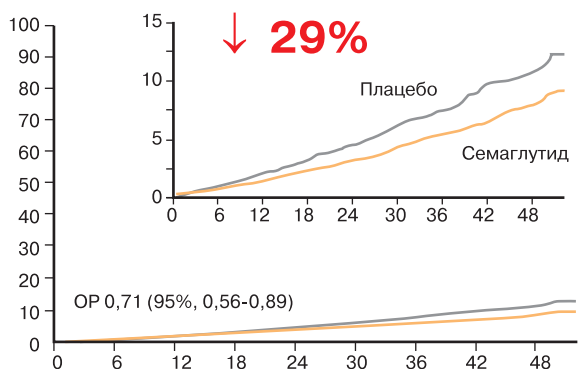
А. Комбинированная конечная точка почечных исходов



В. Частота наступления впервые возникшей нефропатии



С. Сердечно-сосудистая смертность



Д. Общее снижение рСКФ за год лечения

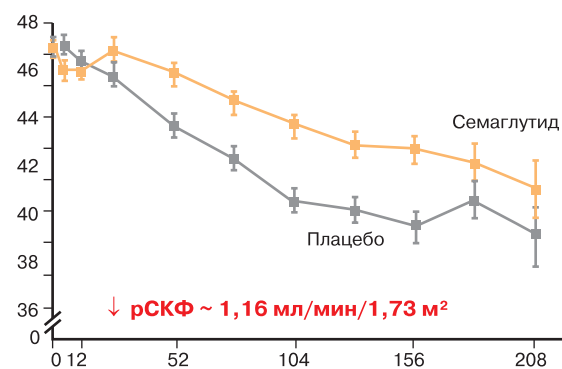


Рисунок 5. Почечные исходы при применении семаглутида по сравнению с плацебо, полученные в исследовании SELECT. Примечание: А – кумулятивная частота первичной комбинированной конечной точки (стойкое снижение рСКФ менее 15 мл/мин./1,73 м² или начало диализа или трансплантацию почки, стойкое снижение рСКФ $\geq 50\%$, или смерть из-за почечных или сердечно-сосудистых причин); В – кумулятивная частота наступления впервые возникшей нефропатии; С – кумулятивная частота смерти от сердечно-сосудистых причин; Д – кумулятивная частота темпов снижения рСКФ за год лечения. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

у 2412 (68,3%) – очень высокий риск. Средняя рСКФ составила 47 мл/мин./1,73 м², альбумин/креатининовое соотношение в моче – 567,6 мг/г. Важно подчеркнуть, что все пациенты получали ингибиторы АПФ в максимально переносимых дозировках; также в исследование вошли больные, применявшие иНГЛТ2 и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Первичная конечная точка включала главные почечные события, к которым относятся стойкое снижение рСКФ менее 15 мл/мин./1,73 м², или начало диализа, или трансплантация почки, стойкое снижение рСКФ $\geq 50\%$, или смерть из-за почечных или сердечно-сосудистых причин. Вторичные конечные точки были определены как изменение рСКФ за год (общее снижение рСКФ), основные сердечно-сосудистые события и смерть от любых причин.

Результаты исследования показали снижение риска первичной конечной точки на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,66–0,88; $p = 0,0003$) и частоты наступления впервые

ниже на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,68–0,98; $p = 0,029$), как и риск смерти от любых причин (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,67–0,95; $p = 0,01$). Более того, при применении семаглутида отмечалось более выраженное снижение альбумин-креатининового соотношения в моче (на 38% больше по сравнению с плацебо к 104-й неделе исследования), замедление темпов снижения рСКФ, рассчитанной по уровню цистатина С (3,39 мл/мин./1,73 м²), а также более значительное среднее снижение массы тела (на 4,1 кг). При этом частота тяжелых нежелательных явлений была ниже в группе семаглутида (49,6 против 53,8% в группе плацебо), а эффекты препарата не зависели от приема дополнительных нефропротективных препаратов, в частности иНГЛТ-2 [10].

На основании данных исследования FLOW, Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) расширил показания к приме-

нению семаглутида, включив в них снижение риска развития ХБП у пациентов с СД2.

Семаглутид и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) / метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – широко распространенное хроническое заболевание печени, которое характеризуется непрерывно прогрессирующим характером течения, часто развивается на фоне ожирения и СД2 и является установленным фактором сердечно-сосудистого риска. Препараты класса арГПП-1, и в частности семаглутид, – многообещающие средства с точки зрения гепатотропных эффектов. В ноябре 2024 г. были представлены предварительные результаты двухэтапного исследования ESSENSE, в котором оценивалось гепатопротекторное влияние семаглутида в дозе 2,4 мг у 800 пациентов с ожирением и НАЖБП, включая стадию фиброза, подтвержденного гистологическим исследованием (31,3% участников имели стадию фиброза F2, 68,8% – F30). Средний возраст исследуемых составлял 56 лет, ИМТ $34,6 \pm 7,6$ кг/м², при этом 27,2% участников имели ИМТ <30 кг/м² и 6,6% имели ИМТ <25 кг/м². СД2 был диагностирован у 55,5%, > 99% имели по крайней мере один кардиометаболический критерий НАЖБП. В качестве первичной конечной точки оценивалось улучшение гистологической картины стеатогепатита и показателей фиброза печени. Вторичными точками служили разрешение стеатогепатита и отсутствие ухудшения фиброза печени, а также улучшение фиброза печени и отсутствие ухудшения стеатогепатита. Результаты исследования продемонстрировали выраженное и достоверное улучшение показателей фиброза печени без обострения стеатогепатита у 37% пациентов в группе семаглутида по сравнению с 22,5% в группе плацебо. Разрешение стеатогепатита без прогрессирования фиброза печени было зарегистрировано у 62,9% участников, получавших семаглутид, по сравнению с 34,1% в группе плацебо. Таким образом, арГПП-1 видятся перспективными средствами в лечении НАЖБП, поскольку оказывают положительное влияние на гистологическую картину заболевания, снижают массу тела и улучшают метаболические показатели [12]. Полученные результаты позволили включить арГПП-1 в схемы лечения пациентов с НАЖБП [13, 14]. В российских клинических рекомендациях по НАЖБП от 2024 г. семаглутид 2,4 мг 1 раз в неделю рекомендован с целью снижения массы тела, инсулинорезистентности, лабораторных показателей воспаления печени и улучшения течения НАЖБП.

Семаглутид и нейропротекция

В предыдущих разделах уже были описаны такие эффекты семаглутида, как благоприятное влияние на углеводный и липидный профиль крови, сниже-

ние массы тела и АД, противовоспалительное действие и улучшение функции эндотелия сосудов. Кроме того, как было отмечено выше, в исследовании SUSTAIN 6 на фоне терапии семаглутидом наблюдалось снижение риска инсультов 39% у пациентов с СД2 (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,38–0,99; $p=0,04$). Крупный метаанализ исследований SUSTAIN-6 и PIONEER 6, включивший 6480 пациентов с СД2, показал 40%-ное снижение риска инсульта, обусловленного окклюзией мелких сосудов (ОР 0,60; 95% ДИ: 0,37–0,99), при использовании этого арГПП-1. У пациентов с инсультом в анамнезе данное снижение риска составило 11% (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,47–1,69). В работе Sattar N. et al. применение арГПП-1 привело к 17%-ному снижению риска ишемического инсульта по сравнению с плацебо (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,76–0,92; $p = 0,005$) без значимого влияния на частоту геморрагического инсульта [16].

Полученные к настоящему времени убедительные данные по снижению риска инсультов и нейропротективные эффекты семаглутида позволили начать исследование по изучению потенциальных эффектов препарата в лечении нейродегенеративных заболеваний. Согласно данным экспериментальных исследований на животных моделях, ежедневный однократный прием семаглутида уменьшал окислительное повреждение, воспаление и апоптоз. Аналогичное исследование, проведенное той же исследовательской группой, продемонстрировало, что семаглутид защищает дофаминергические нейроны от повреждений за счет снижения агрегации α -синуклеина и усиления экспрессии «нейротрофического фактора, полученного из глиальных клеток», фактора роста. Далее были обнаружены нейропротекторные свойства семаглутида в клеточной линии нейробластомы человека против бляшек амилоида- β (отличительный признак болезни Альцгеймера), возможно, опосредованные усилением аутофагии и ингибированием апоптоза [14].

Предполагаются несколько механизмов нейропротекции, опосредованных семаглутидом: усиление нейрогенеза и ангиогенеза, снижение апоптоза нейронов, окислительного стресса, нейровоспаления и эксайтотоксичности, а также уменьшение размера инфаркта мозга. В эксперименте семаглутид снижал воспаление в эндотелиальных клетках через механизмы, связанные с кальций-кальмодулинзависимой протеинкиназой и цАМФ-зависимой протеинкиназой А, и стимулировал экспрессию антиоксидантных генов, регулируемых цАМФ-связывающим белком и элементом ответа на цАМФ. Кроме того, препарат снижает уровень воспалительного маркера sCD163, уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина б) и повышает уровень противовоспалительного адипонектина. Дополнительный вклад в улучшение энергообеспечения нейронов может осуществляться за счет положительной регуляции GLUT4. Кро-

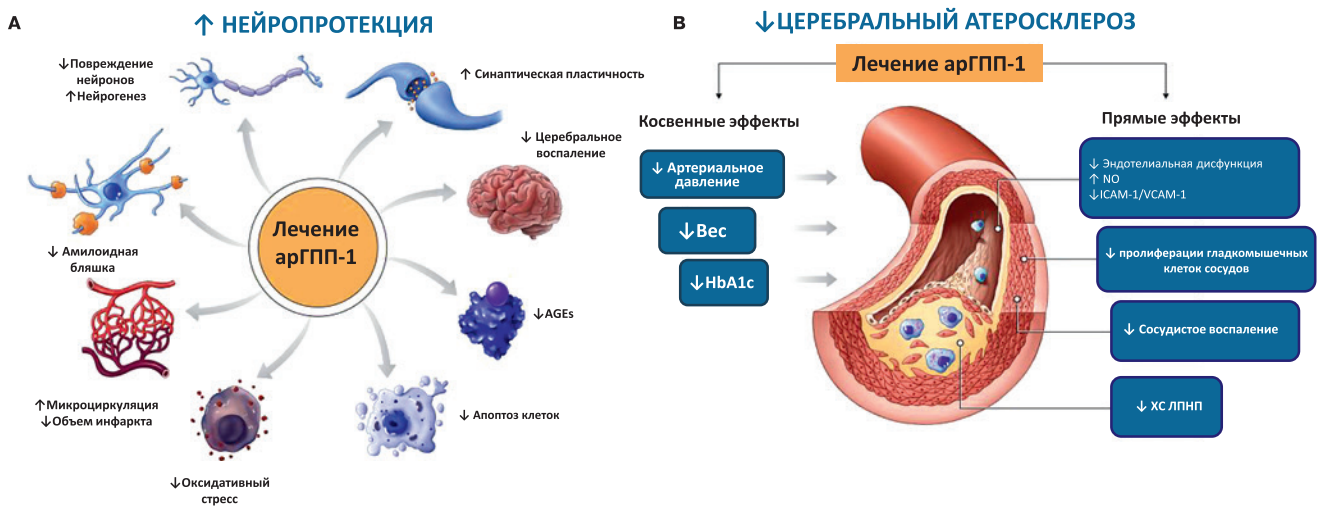


Рисунок 6. Потенциальные механизмы нейропротекции агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. АрГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; AGEs – конечные продукты гликирования; HbA1c – гликированный гемоглобин; NO – оксид азота; ICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа; VCAM-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ме того, клинические исследования подтвердили антиатеросклеротический эффект арГПП-1 в виде уменьшения средней толщины интима-медии сонной артерии, размеров атеросклеротических бляшек и торможения пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (рис. б).

Многообещающие результаты доклинических исследований стали основанием для проведения рандомизированных клинических, плацебо-контролируемых исследований с целью оценки эффективности семаглутида в терапии нейродегенеративных заболеваний. В частности, инициированные исследования EVOKE и EVOKE Plus призваны дать ответ на вопрос о влиянии семаглутида на течение болезни Альцгеймера и когнитивные функции пациентов с ранними стадиями деменции. Предварительные данные исследования 3 фазы, проведенного с участием пациентов с болезнью Паркинсона [16], свидетельствуют о потенциальной эффективности семаглутида в улучшении моторных функций. Эти исследования могут открыть

новые возможности в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Возможности применения отечественного семаглутида в клинической практике

Этому, в частности, способствовала разработка российского воспроизведенного препарата Семавик® Некст, содержащего семаглутид в широкой линейке дозировок. Высокая степень сопоставимости Семавик® Некст с препаратом сравнения (оригинальным семаглутидом Wegovy®) в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ была показана во всесторонних аналитических исследованиях, проведенных ООО «ГЕРОФАРМ» в рамках программы изучения эффектов семаглутида. Клиническое исследование I фазы, целью которого служила оценка фармакокинетики и безопасности исследуемых препаратов, стало прямым продолжением этой программы и было выполнено для

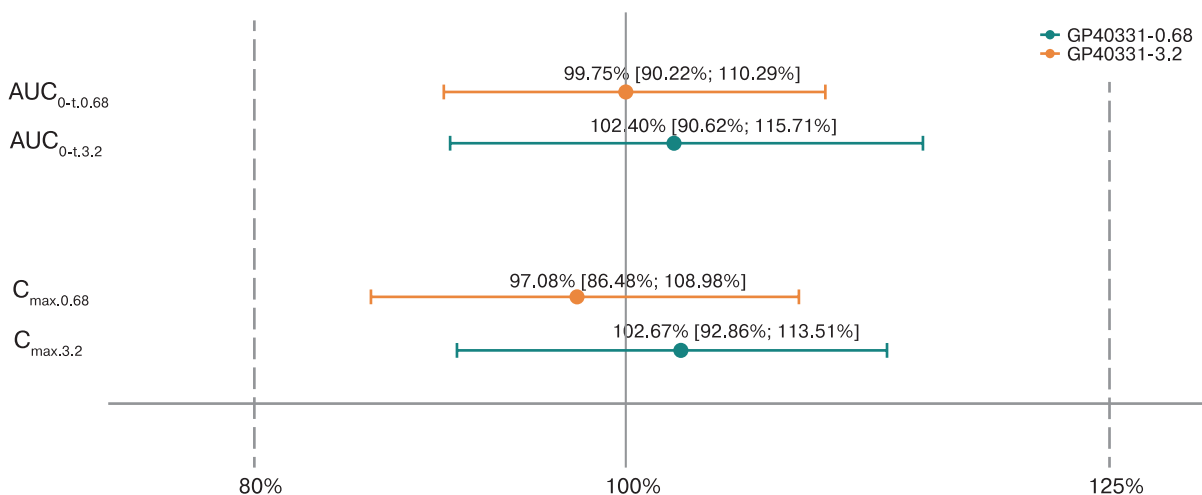


Рисунок 7. 90% доверительные интервалы для первичных конечных точек фармакокинетики семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл

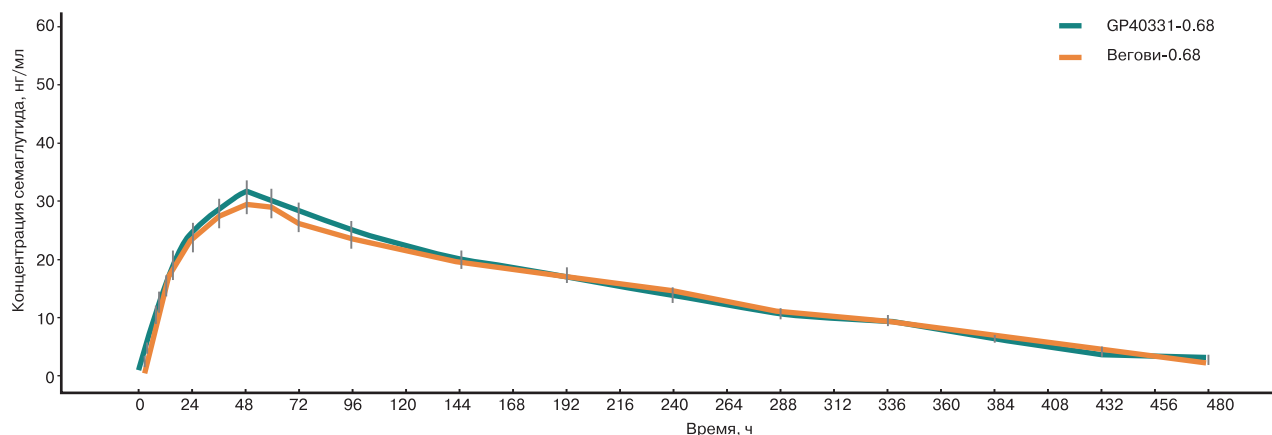


Рисунок 8. Усредненные фармакокинетические профили семаглутида (0,68 мг/мл) в линейных координатах

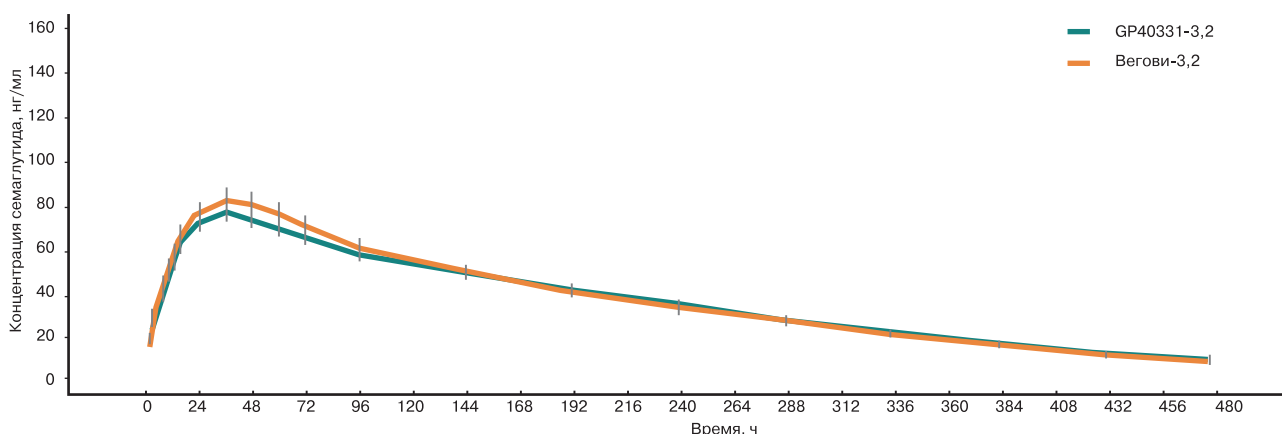


Рисунок 9. Усредненные фармакокинетические профили семаглутида (3,2 мг/мл) в линейных координатах

доказательства их биоэквивалентности с точки зрения клинической фармакологии.

С целью подтверждения биоэквивалентности исследуемых препаратов и получения наиболее достоверных данных была выбрана популяция здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно. Такая популяция наиболее гомогенна, что позволяет снизить межиндивидуальную вариабельность до оптимальной для исследований биоэквивалентности. Было установлено, что значения 90% ДИ отношений геометрических средних основных параметров фармакокинетики составляют 90,22–110,29% для AUC_{0-t} и 86,48–108,98% для C_{max} семаглутида в концентрации 0,68 мг/мл. В случае применения семаглутида в концентрации 3,2 мг/мл аналогичные показатели составили 90,62–115,71% (AUC_{0-t}) и 92,86–113,51% (C_{max} ; рис. 7–9). Наряду с этим была доказана сопоставимая безопасность исследуемых препаратов семаглутида, что позволяет признать Семавик® Некст и оригинальный препарат Wegovy® биоэквивалентными и одинаково безопасными [19].

Заключение

Семаглутид занимает уникальное место среди арГПП-1 длительного действия, являясь одним из наи-

более значимых инновационных сахароснижающих препаратов. Высокая эффективность семаглутида в снижении уровня глюкозы крови и массы тела обусловила наличие двух самостоятельных показаний к его применению: лечение СД2 и ожирения. Более того, препарат продемонстрировал свою эффективность и безопасность в отношении АССЗ, ХСН и ХБП, он достоверно улучшает прогноз пациентов на ранних стадиях кардиоренометаболического континуума и снижает риск летальных клинических исходов. Особый интерес представляет потенциал применения семаглутида у пациентов с ХСНсФВ. Использование препарата в этой когорте больных вызывает значительное улучшение качества жизни и долгосрочного прогноза, что чрезвычайно важно в связи с выраженным снижением функционального статуса у пациентов с ХСН и ограниченностью терапевтических возможностей.

Помимо перечисленных эффектов, семаглутид обладает рядом дополнительных свойств, которые требуют дальнейшего изучения. Противовоспалительные и нейропротективные эффекты этого представителя арГПП-1 стали основанием для проведения исследований его эффективности при тяжелых нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера. Гепатопротекторные

свойства, выявленные в клинических исследованиях, могут привести к пересмотру подходов к лечению НАЖБП. Дальнейшие исследования позволят раскрыть весь потенциал семаглутида в различных

областях медицины и разработать новые стратегии его применения для улучшения качества жизни и прогноза пациентов с различными заболеваниями.

Литература/References

1. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Лобанова К.Г. Эволюция представлений о диагностике и лечении различных фенотипов хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2023; 4(4): 52–63. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-27
2. Kalra S, Das AK, Sahay RK et al. Consensus recommendations on GLP-1 RA use in the management of type 2 diabetes mellitus: South Asian Task Force. Diabetes Ther. 2019; 10(5): 1645–717. doi: 10.1007/s13300-019-0669-4.
3. Craioinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. Am J Physiol Renal Physiol. 2011; 301(2): F355–63. doi: 10.1152/ajprenal.00729.2010.
4. Amaro A, Skolnik NS, Sugimoto D. Cardiometabolic risk factors efficacy of semaglutide in the STEP program. Postgrad Med. 2022; 134(sup1): 18–27. doi: 10.1080/00325481.2022.2147325.
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375(19): 1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
6. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 381(9): 841–51. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
7. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med. 2023; 389(24): 2221–32. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
8. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA et al; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2023; 389(12): 1069–84. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
9. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA et al; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024; 390(15): 1394–407. doi: 10.1056/NEJMoa2313917.
10. Pratley RE, Tuttle KR, Rossing P et al.; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of semaglutide on heart failure outcomes in diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. J Am Coll Cardiol. 2024; 84(17): 1615–28. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.004.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025; 48(Supplement_1): S181–206. doi: 10.2337/dc25-S009.
12. Bandyopadhyay S, Das S, Samajdar SS, Joshi SR. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2023; 17(10): 102849. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102849.
13. Volpe S, Lisco G, Fanelli M et al. Once-weekly subcutaneous semaglutide improves fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A 52-week prospective real-life study. Nutrients. 2022; 14(21): 4673. doi: 10.3390/nu14214673.
14. Nomoto H, Takahashi Y, Takano Y et al. Effect of switching to once-weekly semaglutide on non-alcoholic fatty liver disease: The SWITCH-SEMA 1 subanalysis. Pharmaceuticals. 2023; 15(8): 2163. doi: 10.3390/pharmaceutics15082163.
15. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(10): 653–62. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
16. Cummings JL, Atri A, Feldman HH et al. Evoke and Evoke+: Design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2025; 17(1). doi: 10.1186/s13195-024-01666-7.
17. Hцlscher C. Glucagon-like peptide-1 class drugs show clear protective effects in Parkinson's and Alzheimer's disease clinical trials: A revolution in the making? Neuropharmacology. 2024; 253: 109952. doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.109952.
18. Носков С.М., Арефьева А.Н., Банко В.В. с соавт. Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики. Медицинский совет. 2024; 18(16): 216–222. doi: 10.21518/ms2024-346.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Измайлова Мария Ярагиевна** – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

Ширнина Мария Евгеньевна – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. E-mail: maria.tolstyh224@gmail.com

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 13.03.2025. **Рецензия получена** 16.04.2025. **Принята к публикации** 26.04.2025.

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

Tatiana Yu. Demidova – Dr. Sci. (Med.), Prof., head of the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Maryam Ya. Izmailova** – assistant at the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

Maria. E Shirnina – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: maria.tolstyh224@gmail.com

*Corresponding author.

Received: 13.03.2025. **Revision Received:** 16.04.2025. **Accepted:** 26.04.2025.



Ультразвуковая проводимость костей черепа как фактор, ограничивающий проведение операций с использованием фокусированного ультразвука при заболеваниях центральной нервной системы: взгляд эндокринолога

Сахарова Г.М.¹, Галимова Р.М.¹, Хатмуллина А.Н.¹, Набиуллина Д.И.¹, Бикбулатова А.А.¹, Бузаев И.В.^{1,2}, Авзалетдинова Д.Ш.²

¹ Международный медицинский центр им. В.С. Бузаева, г. Уфа

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Магнитно-резонансная фокусированная ультразвуковая терапия – неинвазивный метод лечения заболеваний центральной нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, дистония. Ограничением метода является плохая ультразвуковая проводимость костей черепа. Цель обзора – исследование связи между фосфорно-кальциевым обменом и плотностью костей черепа. Анализ литературы показал, что у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы часто выявляются дефицит витамина D, болезни паращитовидных желез и остеопороз. Основные параметры ультразвуковой проводимости костей черепа зависят от плотности, толщины и однородности костей, обусловленных состоянием фосфорно-кальциевого обмена. Для повышения плотности костей и снятия ограничений для фокусированного ультразвука перспективным является применение бисфосфонатов, например алендроната.

Ключевые слова: ультразвуковая проводимость костей черепа, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, алендронат.

Для цитирования: Сахарова Г.М., Галимова Р.М., Хатмуллина А.Н., Набиуллина Д.И., Бикбулатова А.А., Бузаев И.В., Авзалетдинова Д.Ш. Ультразвуковая проводимость костей черепа как фактор, ограничивающий проведение операций с использованием фокусированного ультразвука при заболеваниях центральной нервной системы: взгляд эндокринолога. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 31–36. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-04



Ultrasonic conductivity of the skull bones as a factor limiting the performance of operations using focused ultrasound in central nervous system diseases: Endocrinologist's view

Sakharova G.M.¹, Galimova R.M.¹, Khatmullina A.N.¹, Nabiullina D.I.¹, Bikbulatova A.A.¹, Buzaev I.V.^{1,2}, Avzaletdinova D.Sh.²

¹ International Medical Center named after V.S. Buzaev, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

Magnetic resonance focused ultrasound therapy is a noninvasive method for treating central nervous system diseases such as Parkinson's disease, essential tremor, and dystonia. The method is limited by poor ultrasound conductivity of the cranial bones. The objective of this review is to study the relationship between phosphorus-calcium metabolism and cranial bone density. A literature review has shown that patients with the diseases of central nervous system often have vitamin D deficiency, parathyroid diseases, and osteoporosis. The main parameters of ultrasound conductivity of the cranial bones depend on the density, thickness, and homogeneity of the bones, in the formation of which phosphorus-calcium metabolism is involved. The use of bisphosphonates, such as alendronate, to increase bone density and remove limitations for focused ultrasound is promising.

Key words: ultrasound conductivity of the skull bones, disorders of phosphorus-calcium metabolism, alendronate.

For citation: Sakharova G.M., Galimova R.M., Khatmullina A.N., Nabiullina D.I., Bikbulatova A.A., Buzaev I.V., Avzaletdinova D.Sh. Ultrasonic conductivity of the skull bones as a factor limiting the performance of operations using focused ultrasound in central nervous system diseases: Endocrinologist's view. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 31–36. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-04

Введение

Магнитно-резонансная фокусированная ультразвуковая терапия (МР-ФУЗ) – это инновационный метод медицинского лечения, объединяющий в себе

две передовые технологии: магнитно-резонансную томографию (МРТ) и фокусированный ультразвук (ФУЗ) [1]. Использование МРТ позволяет визуализировать анатомические структуры в реальном времени

и мгновенно реагировать на изменения во время процедуры [2]. Для проведения МР-ФУЗ используются специализированные шлемы, обеспечивающие точное наведение и доставку ультразвуковых волн в мозг. Одна из наиболее известных и широко используемых систем для МР-ФУЗ — ExAblate Neuro от компании Insightec [3]. Она включает шлем с интегрированными ультразвуковыми преобразователями и системой охлаждения, обеспечивающей точное и безопасное лечение заболеваний, таких как болезнь Паркинсона и дистония.

Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое сопровождается потерей дофаминергических нейронов в черной субстанции (substantia nigra) мозга [4]. Эссенциальный тремор (ЭТ) — заболевание, характеризующееся ритмическим дрожанием, чаще всего затрагивающим руки, голову, туловище и другие части тела [5]. Дистония — двигательное расстройство, которому сопутствуют стойкие или нерегулярные мышечные сокращения, обуславливающие появление патологических, как правило, повторяющихся движений и/или патологических поз, нарушающих определенные действия в вовлеченных областях тела [6]. Нейрохирургическое лечение при вышеперечисленных заболеваниях применяется в тех случаях, когда консервативные методы терапии, такие как использование лекарственных препаратов или физиотерапии, не обеспечивают достаточного контроля над симптомами, или когда они вызывают существенные побочные эффекты. Кроме того, возможность применения нейрохирургических методов рассматривается, если у пациентов имеются сложные формы дистонии, которые значительно ограничивают их жизнь и не позволяют выполнять обычные повседневные действия. Основные хирургические методы включают глубокую мозговую стимуляцию, таламотомию и фокусированный ультразвук под контролем МРТ [7,8].

Неинвазивный характер МР-ФУЗ, высокая точность и возможность контроля в режиме реального времени делают ее привлекательным вариантом для пациентов, ищущих альтернативные методы лечения. По статистике около 60% операций фокусированным ультразвуком выполняется при БП [9]. Согласно данным метаанализа, опубликованного в мае 2024 г., у 56% пациентов с эссенциальным тремором, леченных с помощью МР-ФУЗ, наблюдалось значительное улучшение клинической картины [8].

Одним из ограничений для проведения МР-ФУЗ является плохая ультразвуковая проводимость костей черепа, которая выражается коэффициентом ультразвуковой проводимости костной ткани (КУПКТ). В зарубежной литературе вместо термина КУПКТ чаще используется Skull Density Ratio (SDR). SDR — это метрика, применяемая для оценки плотности и структуры костей черепа пациента перед проведением МР-ФУЗ.

При планировании операций с использованием фокусированного ультразвука важна комплексная оценка состояния пациента членами мультидисциплинарной

бригады врачей с привлечением врача-эндокринолога. Одним из ключевых процессов поддержания гомеостаза служит фосфорно-кальциевый обмен. Основными участниками регуляции обмена кальция и фосфора выступают паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, витамин D.

При снижении концентрации Ca^{2+} во внеклеточной жидкости активируется секреция ПТГ, что способствует усилению костной резорбции и высвобождению кальция в внеклеточное пространство. Под воздействием ПТГ в почечных канальцах усиливается реабсорбция кальция и одновременно снижается реабсорбция фосфатов, что приводит к уменьшению экскреции Ca^{2+} и увеличению выведения фосфатов с мочой. Кроме того, ПТГ играет ключевую роль в превращении 25-гидроксиголекальциферола в его активную форму — 1,25-дигидроксиголекальциферол, который, в свою очередь, обуславливает повышение абсорбции кальция в кишечнике. Витамин D оказывает значительное влияние на костную ткань: он участвует как в процессах ее формирования, так и резорбции, взаимодействуя с эффектами ПТГ. Чрезмерное поступление витамина D вызывает усиленную резорбцию кости, тогда как его недостаток ослабляет и даже подавляет резорбирующее действие ПТГ. Точный механизм этого влияния остается неясным, однако предполагается, что он связан с активностью 1,25-дигидроксиголекальциферола, участвующего в транспорте Ca^{2+} через клеточные мембраны. В малых дозах витамин D стимулирует процессы кальцификации костей, что реализуется, в частности, за счет увеличения абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике. Однако даже без усиленного кишечного всасывания витамин D способствует минерализации костной ткани. Механизм этого эффекта также до конца не изучен, но, вероятно, он связан со способностью 1,25-дигидроксиголекальциферола регулировать транспорт ионов кальция через мембраны остеобластов и остеокластов, причем в противоположных направлениях. Кальцитонин оказывает гипокальциемическое и гипофосфатемическое действие, подавляя костную резорбцию и усиливая выведение кальция и фосфатов почками, т.е. играет роль антагониста ПТГ. В то же время его роль в физиологии фосфорно-кальциевого обмена ограничена, в сравнении с ПТГ и витамином D [10].

Цель обзора

Детальный поиск взаимосвязи между нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и показателем плотности костей черепа у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы при подготовке к МР-ФУЗ.

Материал и методы

Поиск источников для данного обзора литературы проводился с использованием ресурсов российской научной электронной библиотеки eLIBRARY (<https://www.elibrary.ru/>), библиографической базы статей Национальной медицинской библиотеки США (PubMed —

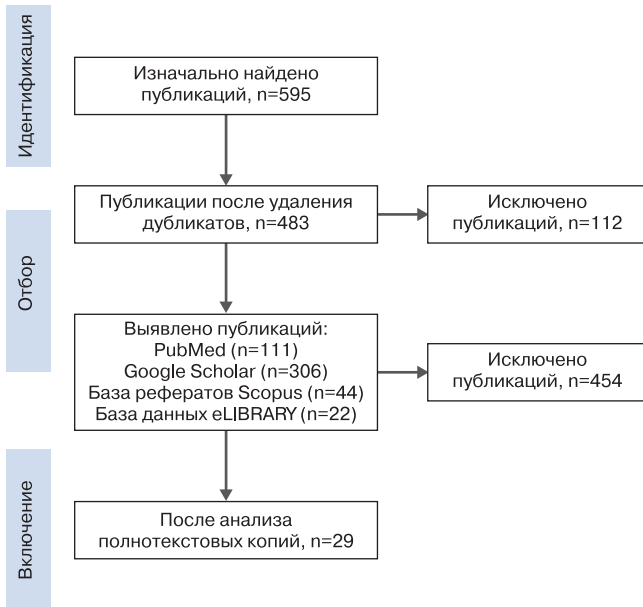


Рисунок 1. Блок-схема отбора публикаций в соответствии с принципами PRISMA

National Center for Biotechnology Information (NCBI), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), электронной библиотеки Google Scholar (<https://scholar.google.ru/>) и базы данных рефератов и цитирования Scopus (<https://www.scopus.com/>). При поиске использовались следующие ключевые слова: «фосфорно-кальциевый обмен» (phosphorus-calcium metabolism), «болезнь Паркинсона» (Parkinson's disease), «эссенциальный тремор» (essential tremor), «дистония» (dystonia), «фокусированный ультразвук» (focused ultrasound), Skull Density Ratio. Глубина поиска составила 10 лет – с 2014 по 2024 г.

Критерии включения:

- исследования соответствуют заявленной теме;
- исследования опубликованы позже 2014 г.;
- присутствует полнотекстовый источник или доступно информативное резюме.

Критерии невключения:

- статьи и обзоры, не имеющие целью изучение операций с использованием фокусированного ультразвука при заболеваниях центральной нервной системы;
- исследования на животных.

Критерии исключения:

- исследования, дублирующие друг друга;
- отсутствие полнотекстового источника или доступного информативного резюме.

В результате поиска источников по ключевым словам изначально было найдено 595 ссылок, из которых 112 являлись дублирующими. Из 483 источников 111 публикаций получено из базы данных PubMed, 306 – с помощью базы данных Google Scholar, 44 – из базы рефератов Scopus, 22 – из базы данных eLIBRARY. После изучения названий и резюме работ соответствующими поставленной цели и отвечающими критериям включения были признаны 29 публикаций. Методология поиска научных публикаций (рис. 1)

отвечала принципам PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

Результаты и обсуждение

Skull density ratio (SDR) или коэффициент ультразвуковой проводимости костной ткани (КУПКТ)

По данным разных авторов, эмпирический критерий КУПКТ для таламотомии при МР-ФУЗ составляет 0,35 [11]. Основными аспектами, включаемыми в SDR, являются плотность костей, толщина костей и однородность структуры [12]. Эта оценка помогает определить, насколько эффективно ультразвуковые волны смогут проходить через кость и достигать целевых участков мозга, что важно для успешного проведения процедуры. Современные технологии и методы позволяют улучшить ультразвуковую проводимость костей черепа, что важно для выполнения МР-ФУЗ. Например, перед процедурой осуществляется тщательное томографическое сканирование черепа пациента для оценки плотности и структуры костей, что дает возможность настроить параметры ультразвуковых волн для оптимального прохождения через кость. В некоторых случаях возможно увеличение мощности ультразвуковых волн для компенсации потерь при прохождении через плотные кости. Системы охлаждения, встроенные в шлем, помогают предотвратить перегрев костей и окружающих тканей, снижая риск повреждений [13].

Современные системы МР-ФУЗ оснащены алгоритмами, которые учитывают акустические свойства черепа и корректируют направление и фокусировку ультразвуковых волн в реальном времени. Разработка шлемов, специально адаптированных для работы с пациентами с высокой плотностью костей, помогает оптимизировать процесс лечения [14]. Эти усовершенствования и методы определяют более безопасное и эффективное проведение МР-ФУЗ даже у пациентов с плохой ультразвуковой проводимостью костей черепа. Важно отметить, что SDR является лишь одним из множества факторов, которые учитываются при планировании лечения. В сочетании с другими диагностическими и лечебными подходами этот показатель позволяет врачам разрабатывать индивидуализированные планы лечения, обеспечивая наилучшие возможные результаты для пациентов [15].

Эпидемиология нарушений фосфорно-кальциевого обмена в общей популяции

Третье по распространенности место среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) занимает первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), который может встречаться во всех возрастных группах, включая детей и подростков. Его распространенность в общей популяции колеблется от 0,71 до 1,02% [16, 17]. По данным Российского регистра пациентов с ПГПТ, кумулятивное количество зарегистрированных больных ПГПТ с 2019 по 2022 г. составило 6003 случая [18].

Согласно результатам крупных исследований, проведенных в США, Канаде, Дании, Норвегии и Италии, распространенность гипопаратиреоза невелика: она составляет 0,25 на 1000 населения с преобладанием послеоперационного гипопаратиреоза (63–91%) [19, 20]. В Российской Федерации крупных эпидемиологических исследований по этой проблеме не проводилось.

Дефицит витамина D часто диагностируется с помощью определения концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови, и его уровни ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) рассматриваются как недостаточные [21]. С целью оценки распространенности дефицита витамина D среди населения европейских стран были изучены данные 14 популяционных исследований. Полученные результаты были проанализированы совместно с 4 ранее стандартизованными исследованиями: среди 55 844 европейских жителей различного возраста уровень 25(OH)D ниже 12 нг/мл наблюдался у 13% обследованных (с выраженными сезонными отличиями полученных значений — 18% в период с октября по март и 8% с апреля по ноябрь), уровни ниже 20 нг/мл отмечались у 40% лиц [22]. Результаты проведенных в РФ исследований согласуются с мировыми данными: уровни 25(OH)D менее 30 нг/мл выявляются в среднем у 70–95% взрослых лиц, при этом в ряде исследований показаны сезонные различия этого показателя [23].

В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз определяется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44% соответственно [24]. Распространенность остеопороза увеличивается с возрастом. В целом остеопорозом страдают около 14 млн человек и еще 20 млн людей имеют снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), т.е. остеопению. Аналогичные показатели встречаемости остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [25].

Заболевания центральной нервной системы и нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Распространенность нарушений фосфорно-кальциевого обмена среди пациентов с заболеваниями центральной нервной системы также остается высокой. Так, согласно исследованиям, у людей с БП часто имеется дефицит витамина D [26]. Это может быть связано с ограниченной подвижностью, снижением солнечной активности или недостаточным потреблением продуктов, богатых витамином D [27]. БП характеризуется снижением физической активности и нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, что может способствовать снижению плотности костей и развитию остеопороза. Хроническая гиподинамия, характерная для БП, ведет к уменьшению механической нагрузки на кости, а это, в свою очередь, влечет за собой их истончение и повышенную лом-

кость [28]. Есть данные о том, что при паркинсонизме происходит нарушение функций паращитовидных желез, которое сопровождается снижением выработки ПТГ и/или нечувствительностью к ПТГ рецепторов, расположенных в проксимальных канальцах [29]. Свой вклад в нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с БП вносят и применяемые лекарственные препараты. Например, работа, опубликованная в издании *Frontiers in Neurology*, указывает на то, что у некоторых пациентов с длительным применением леводопы могут наблюдаться изменения в метаболизме витамина D и нарушения обмена кальция [30]. Также имеются данные, что антихолинэстеразные препараты, которые часто применяются в комплексной базисной терапии гиперкинезов, способны нарушать метаболизм многих макроэлементов, включая кальций и фосфаты [31].

На данный момент существует ограниченное количество исследований, непосредственно связывающих эссенциальный тремор с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Основное внимание при этом уделяется влиянию лекарственных средств на метаболизм кальция и витамина D [32]. Исследование, опубликованное в *Current Clinical Pharmacology*, показало, что антиконвульсанты, такие как примидон, могут нарушать метаболизм витамина D и способствовать снижению плотности костей. Приводятся данные о том, что бета-блокаторы (основной класс препаратов для симптоматической терапии эссенциального тремора) также влияют на метаболизм кальция, фосфора и витамина D, в том числе затрагивая нефрогенные пути его регуляции [33].

Возможности улучшения ультразвуковой проводимости костной ткани

Согласно исследованию Yamamoto K et al. (2019), с целью коррекции SDR применяются производные алендроновой кислоты, которые позволяют за короткое время повысить плотность костной ткани и предоставляют возможность применения МР-ФУЗ для лечения пациентов [34]. Таким образом, одним из фармакологических решений, которое могло бы привести к улучшению ультразвуковой проводимости костей, является назначение бисфосфонатов. Алендронат — это бисфосфонат, чей механизм действия заключается в ингибировании процесса резорбции костной ткани (без влияния на процесс образования новой костной ткани), что приводит к превалированию процессов остеогенеза над резорбцией и, как следствие, увеличению массы костной ткани [35]. При терапии препаратами алендроновой кислоты уменьшается пористость костной ткани костей черепа, в основном кортикального слоя, за счет увеличения степени однородности минерализации костного матрикса [36, 37]. Снижение пористости создает условия для улучшения ультразвуковой проводимости, что выражается в увеличении SDR, и для снятия одного

из ограничений к использованию МР-ФУЗ. На рисунке ниже (рис. 2) представлена картина изменений плотности костей черепа у пациента на фоне терапии



Рисунок 2. Команда МР-ФУЗ во время подготовки пациента перед операцией.

Литература/References

1. Галимова Р.М., Кузнецов А.В., Иванова Е.С. с соавт. Первый опыт проведения таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в России. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022; (1): 3–8. doi: 10.22416/1382-4376-2022-29-1-3-8.
2. Jolesz FA. MRI-guided focused ultrasound surgery. Annu Rev Med. 2009; 60: 417–30. doi: 10.1146/annurev.med.60.041707.170303.
3. Bitton RR, Sheingauz E, Assif B et al. Evaluation of an MRI receive head coil for use in transcranial MR guided focused ultrasound for functional neurosurgery. Int J Hyperthermia. 2021; 38(1): 22–29. doi: 10.1080/02656736.2020.1867242.
4. Литвиненко И.В., Красаков И.В. С чего начинать терапию ранних стадий болезни Паркинсона? Нервные болезни. 2023; (3): 69–72. doi:10.22416/1382-4376-2023-29-3-69-72.
5. Ибрагимова Р.Э. Современный подход в лечении эссенциального тремора. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021; (4–2): 139–142. doi: 10.22416/1382-4376-2021-29-4-2-139-142.
6. Набиуллина Д.И., Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н. с соавт. Опыт поэтапной и одномоментной двусторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении эссенциального тремора. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023; 123(7): 65–73. doi: 10.17116/jnevro.202312307165.
7. Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н. с соавт. Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2022; 16(2): 5–14. doi: 10.54101/ACEN.2022.2.1.
8. Zhang J, Yan R, Cui Y et al. Treatment for essential tremor: A systematic review and Bayesian model-based network meta-analysis of RCTs. EClinicalMedicine. 2024; 77: 102889. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102889.
9. Vetkas A, Boutet A, Sarica C et al. Successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of tremor in patients with a skull density ratio of 0.4 or less. J Neurosurg. 2023; 140(3): 639–47. doi: 10.3171/2023.6.JNS23171.
10. Маганева И.С., Пигарова Е.А., Шульпекова Н.В. с соавт. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом. Проблемы эндокринологии. 2021; 67(6): 68–79. doi: 10.22416/1382-4376-2021-29-6-68-79.
11. Boutet A, Gwun D, Gramer R et al. The relevance of skull density ratio in selecting candidates for transcranial MR-guided focused ultrasound. J Neurosurg. 2019; 132(6): 1785–91. doi: 10.3171/2019.2.JNS182571.
12. Hino S, Maki F, Yamaguchi T et al. Effectiveness and safety of MR-guided focused ultrasound thalamotomy in patients with essential tremor and low skull density ratio: A study of 101 cases. J Neurosurg. 2024; 141(1): 212–20. doi: 10.3171/2023.11.JNS231799.
13. Baek H, Lockwood D, Mason EJ et al. Clinical intervention using focused ultrasound (FUS) stimulation of the brain in diverse neurological disorders. Front Neuro. 2022; 13: 880814. doi: 10.3389/fneur.2022.880814.
14. Jung NY, Rachmilevitch I, Sibiger O et al. Factors related to successful energy transmission of focused ultrasound through a skull: A Study in human cadavers and its comparison with clinical experiences. J Korean Neurosurg Soc. 2019; 62(6): 712–22. doi: 10.3340/jkns.2018.0226.
15. Kong C, Park SH, Shin J et al. Factors associated with energy efficiency of focused ultrasound through the skull: A study of 3D-printed skull phantoms and its comparison with clinical experiences. Front Bioeng Biotechnol. 2021; 9: 783048. doi: 10.3389/fbioe.2021.783048.
16. Soto-Pedre E, Newey PJ, Leese GP. Stable incidence and increasing prevalence of primary hyperparathyroidism in a population-based study in Scotland. J Clin Endocrinol Metab. 2023; 108(10): e1117–24. doi: 10.1210/clinem/dgad201.
17. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ et al.; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: Summary statement and guidelines from the Fifth International Workshop. J Bone Miner Res. 2022; 37(11): 2293–314. doi: 10.1002/jbmr.4677.
18. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Elfimova AR et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14: 1203437. doi: 10.3389/fendo.2023.1203437.
19. Bilezikian JP. Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(6): 1722–36. doi: 10.1210/clinem/dgaa113.
20. Khan AA, AbuAlrob H, Punthakee Z et al. Canadian national hypoparathyroidism registry: An overview of hypoparathyroidism in Canada. Endocrine. 2021; 72(2): 553–61. doi: 10.1007/s12020-021-02629-w.
21. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M et al. Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020; 74(11): 1498–513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
22. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. Nutrients. 2022; 14(7): 1483. doi: 10.3390/nu14071483.
23. Каронова Т.Л., Головатюк К.А., Михайлова А.А. с соавт. Результаты третьего этапа первого российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. Остеопороз и остеопатия. 2023; 26(1): 13–23. doi: 10.14341/osteo12964.
24. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатия. 2021; 24(2): 4–47. doi: 10.14341/osteo12930.
25. Morin SN, Feldman S, Funnell Let al.; Osteoporosis Canada 2023 Guideline Update Group. Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update. CMAJ. 2023; 195(39): E1333–48. doi: 10.1503/cmaj.221647.
26. Lv L, Zhang H, Tan X et al. Assessing the effects of Vitamin D on neural network function in patients with Parkinson's disease by measuring the fraction amplitude of low-frequency fluctuation. Front Aging Neurosci. 2021; 13: 763947. doi: 10.3389/fnagi.2021.763947.
27. Barichella M, Cereda E, Iorio L et al. Clinical correlates of serum 25-hydroxyvitamin D in Parkinson's disease. Nutr Neurosci. 2022; 25(6): 1128–36. doi: 10.1080/1028415X.2020.1840117.
28. Ames BN, Grant WB, Willett WC. Does the high prevalence of vitamin d deficiency in African Americans contribute to health disparities? Nutrients. 2021; 13(2): 499. doi: 10.3390/nu13020499.
29. Mohammadi S, Dolatshahi M, Rahmani F. Shedding light on thyroid hormone disorders and Parkinson disease pathology: mechanisms and risk factors. J Endocrinol Invest. 2021; 44(1): 1–13. doi: 10.1007/s40618-020-01314-5.
30. Fullard ME, Duda JE. A review of the relationship between vitamin D and Parkinson disease symptoms. Front Neuro. 2020; 11: 454. doi: 10.3389/fneur.2020.00454.
31. Santos-Lobato BL, Gardinassi LG, Bortolanza M et al. Metabolic profile in plasma and CSF of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Focus on neuroinflammation. Mol Neurobiol. 2022; 59(2): 1140–50. doi: 10.1007/s12035-021-02625-1.
32. Homann CN, Ivaric G, Homann B, Purkart TU. Vitamin D and hyperkinetic movement disorders: A systematic review. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2020; 10: 32. doi: 10.5334/tohm.74.
33. Siniscalchi A, De Arro G, Michniewicz A, Gallelli L. Conventional and new antiepileptic drugs on vitamin D and bone health: What we know to date? Curr Clin Pharmacol. 2016; 11(1): 69–70. doi: 10.2174/157488471101160204121835.

34. Sailike B, Onzhanova Z, Akbay B et al. Vitamin D in central nervous system: Implications for neurological disorders. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(14): 7809. doi: 10.3390/ijms25147809.
35. Ершова О.Б. Применение алендроната в терапии остеопороза. *Медицинский совет.* 2019; (21): 142–146. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-142-146.
36. Hedvicakova V, Zizkova R, Buzgo M et al. The effect of alendronate on osteoclastogenesis in different combinations of M-CSF and RANKL growth factors. *Biomolecules.* 2021; 11(3): 438. doi: 10.3390/biom11030438.
37. Rogers MJ, Monkkonen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone.* 2020; 139: 115493. doi: 10.1016/j.bone.2020.115493.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

*Сахарова Гузалия Минвазыховна – врач-эндокринолог ООО «Международный медицинский центр им. В.С. Бузаева». ORCID: 0009-0008-9608-0231; e-mail: latypova_g93@mail.ru

Галимова Резида Маратовна – д.м.н., доцент кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-нейрохирург, главный врач, генеральный директор ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии». ORCID: 0000-0003-2758-0351; e-mail: rezida@galimova.com

Хатмуллина Алсу Наркисовна – врач-невролог ООО «Международный медицинский центр им. В.С. Бузаева». ORCID: 0009-0002-5730-3937; e-mail: khatmullina-alsu@mail.ru

Набиуллина Динара Ильгизовна – к.м.н., врач-невролог ООО «Международный медицинский центр им. В.С. Бузаева». ORCID: 0000-0003-2570-3709; e-mail: Nabiullina.Dinara@yandex.ru

Бикбулатова Алина Айратовна – врач-ординатор, рентгенолог кафедры общей хирургии, лучевой диагностики и трансплантологии ООО «Международный медицинский центр им. В.С. Бузаева». ORCID: 0009-0001-7339-1626; e-mail: alina.airatovna.b@yandex.ru

Бузаев Игорь Вячеславович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач – сердечно-сосудистый хирург, директор по развитию бизнеса ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии». ORCID: 0000-0003-0511-9345; e-mail: Igor@buzaev.com

Авзалетдинова Диана Шамильевна – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1590-6433; e-mail: hypocrat@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 24.01.2025. Рецензия получена 19.02.2025. Принята к публикации 27.02.2025.

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

*Guzaliya M. Sakharova – endocrinologist, V.S. Buzaev International Medical Center. ORCID: 0009-0008-9608-0231; e-mail: latypova_g93@mail.ru

Rezida M. Galimova – MD, PhD, associate professor of the Department of neurosurgery and medical rehabilitation with the course of additional professional education of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, neurosurgeon, chief physician, V.S. Buzaev International Medical Center. ORCID: 0000-0003-2758-0351; e-mail: rezida@galimova.com

Alsu N. Khatmullina – neurologist, V.S. Buzaev International Medical Center. E-mail: khatmullina-alsu@mail.ru. ORCID: 0009-0002-5730-3937; e-mail: khatmullina-alsu@mail.ru

Dinara I. Nabiullina- MD, PhD, neurologist, V.S. Buzaev International Medical Center. ORCID: 0000-0003-2570-3709; e-mail: Nabiullina.Dinara@yandex.ru

Alina A. Bikbulatova – resident radiologist of the Department of general surgery, radiation diagnostics and transplantology of the V.S. Buzaev International Medical Center. ORCID: 0009-0001-7339-1626; e-mail: alina.airatovna.b@yandex.ru

Igor V. Buzaev – MD, Professor of the Department of hospital surgery, Bashkir State Medical University of the Russian Ministry of Health, cardiovascular surgeon, business development director, V.S. Buzaev International Medical Center. ORCID: 0000-0003-0511-9345; e-mail: Igor@buzaev.com

Diana Sh. Avzaletdinova – MD, Professor, Department of endocrinology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1590-6433; e-mail: hypocrat@mail.ru

*Corresponding author.

Received: 24.01.2025. Revision Received: 19.02.2025. Accepted: 27.02.2025.



Долгосрочные перспективы терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Демидова Т.Ю.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

В настоящее время ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) постепенно занимают все более значимое место в арсенале врачей-эндокринологов во всем мире и считаются одним из наиболее перспективных классов гипогликемических средств. Согласно результатам многочисленных исследований, среди представителей этой группы препаратов наибольшую эффективность и безопасность при лечении сахарного диабета 2 типа демонстрирует вилдаглиптин, который, помимо сахароснижающего действия, в долгосрочной перспективе оказывает положительный эффект в отношении сердечно-сосудистой системы, благоприятно влияет на артериальное давление, проявляет кардиопротективные свойства, хорошо переносится пациентами и характеризуется низким риском развития гипогликемии. Данные характеристики позволяют рекомендовать вилдаглиптин для лечения пациентов с широким спектром сопутствующей патологии, в том числе лицам пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: сахарный диабет, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, вилдаглиптин, MACE.



Для цитирования: Демидова Т.Ю. Долгосрочные перспективы терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 37–42. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-05

Long-term prospects of therapy with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus

Demidova T. Yu.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (gliptins) consistently occupy an increasingly important place in the arsenal of endocrinologists worldwide and are considered one of the most promising classes of hypoglycemic agents. According to the results of numerous studies among representatives of this group, vildagliptin demonstrates the greatest efficacy and safety in the treatment of type 2 diabetes mellitus, which, in addition to its sugar-lowering effect, has a positive effect on the cardiovascular system in the long term, has a beneficial effect on blood pressure, exhibits cardioprotective properties, is well tolerated by patients and has a low risk of hypoglycemia. These characteristics allow us to recommend vildagliptin for the treatment of patients with a wide range of comorbidities, including the elderly and senile.

Key words: diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, vildagliptin, MACE.

For citation: Demidova T.Yu. Long-term prospects of therapy with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 37–42. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-05

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) продолжает оставаться одной из глобальных медико-социальных проблем ввиду своей широкой и неуклонно растущей распространенности, полиморфизма, высокой частоты развития тяжелых осложнений и необратимых изменений в организме, которые резко снижают качество жизни пациента, приводят к преждевременной инвалидизации и зачастую могут иметь фатальные последствия. К числу таких осложнений относятся микроангиопатии (диабетическая ретинопатия и нефропатия), макроангиопатии (в частности, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, критическая ишемия нижних конечностей), а также нейропатии. Вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей с диабетом в 2–3 раза выше, чем у лиц без него, а риск смерти

от этих заболеваний выше в 2–4 раза [1]. У пациентов среднего возраста СД2 сокращает продолжительность жизни на 5–10 лет, в основном из-за увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, основной целью контроля гликемии должно быть предотвращение летальных исходов и минимизация частоты развития сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений.

Стартовая комбинированная терапия – наиболее эффективная стратегия долгосрочного управления СД2

Стремительный рост количества пациентов с СД2 обуславливает необходимость постоянного расширения арсенала гипогликемических препаратов. Сегодня особое внимание уделяется представителям инкретинового

ряда – ингибиторам дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), преимущественно оказывающим воздействие на β -клетки поджелудочной железы [2, 3]. В клинической практике наибольшее распространение получили иДПП-4, зарекомендовавшие себя как безопасный и удобный в применении класс лекарственных средств. Также эта группа препаратов демонстрирует высокую эффективность, повышая уровень эндогенного инсулина, снижая концентрацию глюкагона в крови и подавляя глюконеогенез в печени. Кроме того, иДПП-4 способствуют уменьшению инсулинорезистентности, что в совокупности с другими механизмами действия обеспечивает полноценный контроль гликемии у пациентов с СД2 [3–6].

В целом, несмотря на широкий спектр доступных сахароснижающих средств, поддержание адекватного гликемического контроля у пациентов с СД2 остается сложной задачей. Рекомендации по лечению этого заболевания традиционно основывались на стратегии поэтапного назначения терапии, начиная с монотерапии метформином и с последовательным добавлением других препаратов при необходимости. Однако все больше данных свидетельствует о том, что стартовая комбинированная терапия может быть более эффективной для достижения и поддержания целевых значений гликемии, особенно у пациентов с впервые выявленным СД2 и высоким исходным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c).

Совместное применение глиптинов с бигуанидами (метформин) стимулирует секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса и повышает чувствительность тканей к нему. Такой подход, направленный одновременно на несколько патофизиологических механизмов СД2, стал основой одной из самых эффективных схем старта сахароснижающей терапии в дебюте заболевания [2, 4, 6]. Рациональность подобной модели лечения была доказана в ходе многочисленных исследований, в частности в исследовании VERIFY (Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM): в нем раннее комбинированное лечение метформином и вилдаглиптином (Галвус Мет®) улучшало достижение целевых уровней гликемии и стойкость их поддержания у пациентов СД2, диагностированных как до, так и после 40 лет, по сравнению с монотерапией метформином с дальнейшим последовательным переходом к комбинации препаратов. Ранний старт комбинированной терапии способствовал отсрочке момента первой неудачи лечения (сохранения HbA1c $\geq 7\%$) как у пациентов с ранним (48%; $p < 0,0006$), так и с поздним началом СД2 (46%; $p < 0,0001$). Наряду с этим комбинированная терапия увеличивала время до второй неудачи лечения (неэффективность комбинированной терапии у обеих исследуемых групп) на 48% ($p < 0,0035$) и 24% ($p < 0,0009$), соответственно [2, 7, 8].

Исследовательская группа под руководством М. Evans провела метаанализ 37 исследований, посвященных

монотерапии и комбинированной терапии СД2, включающей пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) и инсулин. В рамках анализа сопоставлялись данные о приеме вилдаглиптина (50 мг 1 раз в день / 2 раза в день) с результатами использования плацебо или других сахароснижающих препаратов, таких как производные сульфонилмочевины (ПСМ), метформин, тиазолидиндионы (ТЗД) и др. При этом оценивались показатели нежелательных сердечно-сосудистых событий. Метаанализ показал статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (МАСЕ – острый инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) на 37% у пациентов с СД2 <65 лет, принимавших вилдаглиптин (Галвус®) по сравнению с пациентами, получавшими другие препараты. У пациентов старшего возраста (65 лет и старше) риск МАСЕ оказался сопоставим в обеих группах. В группе молодых пациентов с СД2 отмечалось положительное влияние вилдаглиптина на систолическое артериальное давление (-0,52 мм рт. ст.; 95% доверительный интервал (ДИ): от -0,97 до -0,07; $p=0,023$), уровень липопротеинов низкой плотности (-0,12 ммоль/л; 95% ДИ: от -0,19 до -0,04; $p=0,002$). Такие изменения могут свидетельствовать о более низком риске развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий у этой категории пациентов. Частота гипогликемических эпизодов, скорректированных по длительности воздействия, была ниже у больных, получавших вилдаглиптин (2,1 и 3,5 на 100 пациенто-лет воздействия в группах <65 лет и ≥ 65 лет соответственно), чем у пациентов, принимавших препараты сравнения (5,8 и 7,5 на 100 пациенто-лет воздействия соответственно) [9, 10].

Кардиопротективные возможности иДПП-4

Установлено, что СД2 выступает независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно оценкам, увеличение уровня HbA1c на каждый процент ассоциировано с увеличением относительного риска сердечно-сосудистых событий на 18% [11]. Наличие в анамнезе такого события у пациента с СД2 связано с повышенной заболеваемостью и смертностью от ССЗ, причем данные события происходят в более раннем возрасте и с большей частотой, чем в популяции без СД2 [12]. Более того, вопросы, касающиеся сердечно-сосудистой безопасности некоторых сахароснижающих препаратов, возникшие в последнее десятилетие, побудили регулирующие органы требовать предоставления доказательств кардиоваскулярной безопасности новых лекарственных средств до их регистрации.

В соответствии с рекомендациями Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) сердечно-сосудистая безопасность препарата считается подтвержденной, если метаанализ клинических исследований или исследование по оценке клинических исходов демонстрируют, что верхняя граница 95% ДИ для отношения рисков (ОР)

исследуемого лекарственного средства в сопоставлении с препаратами сравнения в отношении серьезных сердечно-сосудистых событий составляет менее 1,3 [13]. Таким образом, всесторонняя оценка профиля сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов предоставляет важные клинические данные для адекватного лечения пациентов с СД2 и сопутствующими ССЗ.

Вилдаглиптин, как и другие иДПП-4, в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях не оказывал значимого влияния на основные сердечно-сосудистые события (МАСЕ), а именно нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда, сердечно-сосудистую смерть и сердечную недостаточность. Кроме того, в последние годы в научном сообществе высказываются идеи о наличии у вилдаглиптина дополнительного кардиопротективного эффекта, помимо его способности влиять на уровень гликемии. В частности, этот препарат способствует ограничению воспаления через подавление сигнального пути ядерного фактора, усилителя легкой каппа-цепи активированных В-клеток и провоспалительных агентов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкина 1β (ИЛ-1β) и ИЛ-8 (рис.) [14]. В ряде экспериментальных исследований была выявлена способность вилдаглиптина оказывать влияние на липидный обмен. Например, в исследовании Noguchi K. et al. было показано, что однократный прием вилдаглиптина в дозе 50 мг ослабляет

постпрандиальную эндотелиальную дисфункцию и гипертриглицеридемию у здоровых людей с нормальным уровнем глюкозы [15].

В когортном исследовании, включавшем 37 317 пар пациентов, получавших иДПП-4 или ПСМ, со средним периодом наблюдения 2,1 года, прием иДПП-4 был ассоциирован со статистически значимо более низким риском госпитализации по причине серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ; ОР 0,79; 95% ДИ: 0,75–0,82), сердечной недостаточности (ОР 0,86; 95% ДИ 0,79–0,93), острого инфаркта миокарда (ОР 0,76; 95% ДИ 0,68–0,92) и цереброваскулярных заболеваний (ОР 0,72; 95% ДИ 0,67–0,77) по сравнению с использованием ПСМ [16]. Анализ отдельных иДПП-4 показал, что терапия ситаглиптином (ОР 0,89; 95% ДИ 0,85–0,94) и вилдаглиптином (ОР 0,77; 95% ДИ 0,60–0,99) была ассоциирована со статистически значимо более низким риском госпитализации по причине МАСЕ, в то время как при применении саксаглиптина наблюдалась тенденция к увеличению риска госпитализации по причине сердечной недостаточности (ОР 1,59; 95% ДИ 1,00–2,55), приближающейся к статистической значимости [16].

ИДПП-4 могут влиять на сывороточный уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), связанного с метаболизмом триглицеридов, который является прогностическим фактором ССЗ у пациентов с диабетом. Tani S. et al. выполнили 8-недельное проспектив-

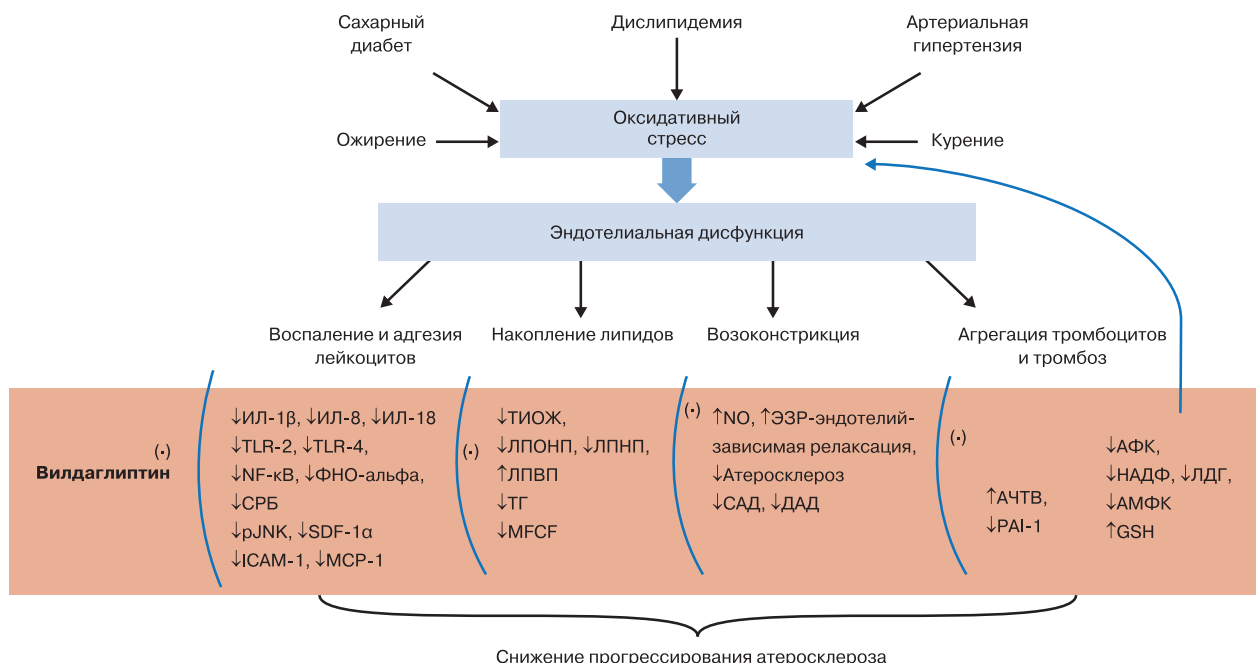


Рисунок. Механизмы влияния вилдаглиптина на атеросклероз. ИЛ-1β – интерлейкин 1β; ИЛ-8 – интерлейкин 8; ИЛ-18 – интерлейкин 18; TLR-2 – толл-подобный рецептор 2; TLR-4 – толл-подобный рецептор 4; NF-κB – транскрипционный фактор κB; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; СРБ – С-реактивный белок; pJNK – фосфорилированная JNK (c-Jun N-terminal kinase); SDF-1α – Stromal cell-Derived Factor 1 alpha (стромальный фактор, производный от стромальных клеток 1 альфа); ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический фактор-1; ТИОЖ – терапевтические изменения образа жизни; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; MFCF – Mediterranean-style Food Composition Formula (формула пищевого состава в средиземноморском стиле); NO – оксид азота; ЭЗР – эндотелий-зависимая релаксация; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; АФК – активные формы кислорода; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АМФК – АМФ-активируемая протеинкиназа; GSH – глутатион. Адаптировано из [14]

ное рандомизированное исследование, в ходе которого оценивали изменение сывороточного уровня PAI-1 и липопротеидов, богатых триглицеридами, в группе, принимавшей вилдаглиптин (50 мг 2 раза в день) и в контрольной группе. Среди пациентов, получавших указанный иДПП-4, отмечалось достоверное снижение сывороточного уровня PAI-1 на 16,3% ($p < 0,0001$), триглицеридов, остаточного холестерина и аполипопротеина В на 12,1% ($p = 0,002$), 13,9% ($p = 0,003$) и 9,5% ($p < 0,0001$) соответственно. В контрольной группе таких изменений зафиксировано не было [17].

Артериальная гипертензия является ведущим модифицируемым фактором риска, оказывающим существенное влияние на заболеваемость и смертность от различных причин во всем мире. Она ассоциирована с возрастанием вероятности развития ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний, поражений периферических артерий и хронической почечной недостаточности. Известно, что более 50% пациентов с СД2 страдают от гипертензии, что способствует развитию как микро-, так и макрососудистых осложнений. Еще одно из исследований, проведенных Evans M. et al., заключалось в анализе данных, которые были получены в ходе 8 двойных слепых РКИ, направленных на оценку уровня артериального давления и липидов крови натощак при лечении вилдаглиптином (Галвус® 50 мг 1 раз в день или 2 раза в день) у более чем 2000 пациентов с СД2, ранее не получавших терапию глиптинами. После 24 нед. лечения наблюдалось небольшое, но значительное снижение систолического (с $132,5 \pm 0,32$ до $129,8 \pm 0,34$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и диастолического (с $81,2 \pm 0,18$ до $79,6 \pm 0,19$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) артериального давления, триглицеридов натощак (с $2,00 \pm 0,02$ до $1,80 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,0001$), липопротеидов очень низкой плотности (с $0,90 \pm 0,01$ до $0,83 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,0001$) и липопротеидов низкой плотности (с $3,17 \pm 0,02$ до $3,04 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,0001$), а также увеличение уровня липопротеидов высокой плотности (с $1,19 \pm 0,01$ до $1,22 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,001$) [18].

Сахарный диабет служит мощным фактором риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Сочетание СД и ХСН сопряжено с более высокой вероятностью общей и сердечно-сосудистой смертности, а также с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов. Среди представителей иДПП-4 прием вилдаглиптина ассоциирован с наименьшей вероятностью развития ХСН. В метаанализе Wen-QinGuo et al. оценивалась эффективность отдельных иДПП-4 в отношении риска развития сердечной недостаточности. В общей сложности было проанализировано 50 РКИ. По сравнению с плацебо не наблюдалось повышения угрозы развития ХСН на фоне приема вилдаглиптина (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,25–1,68), ситаглиптина (ОР 0,86; ДИ: 0,43–1,57) или саксаглиптина (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,33–1,61), тогда как терапия алоглиптином

была связана с более высоким риском развития этого заболевания (ОР 2,13; 95% ДИ: 1,06–6,26). Самым безопасным препаратом с точки зрения риска развития ХСН (49,18%) с наибольшей вероятностью был вилдаглиптин (Галвус®), за ним следовали саксаглиптин (26,56%), ситаглиптин (20,76%), линаглиптин (0,25%) и алоглиптин (0,12%) [19].

Место иДПП-4 в современных подходах к управлению СД2 в пожилом возрасте

Распространенность СД2 среди пожилых людей с каждым годом увеличивается. Средняя продолжительность жизни мирового населения неуклонно растет. Все больше людей с диабетом становятся старше, и все чаще дебют заболевания приходится на пожилой возраст. У возрастных пациентов, страдающих диабетом, отмечается высокая частота инвалидизации, обусловленная сложным взаимодействием сопутствующих патологий и уровня контроля гликемии. Несмотря на то что оптимизация терапии диабета, факторов риска ССЗ и ожирения способна существенно снизить степень инвалидности, достижение этой цели сопряжено с трудностями. Это связано в том числе с наличием сопутствующих заболеваний, которые негативно влияют на возможность пациентов следовать рекомендованному лечению. Сопутствующие патологии в сочетании с нестабильным контролем уровня глюкозы в крови приводят к частым эпизодам гипогликемии, что представляет собой существенное осложнение и препятствует адекватному управлению диабетом у пожилых пациентов [20, 21].

Диабет оказывает серьезное влияние на когнитивные функции. Как показано в метаанализе Lu F-P. et al., у пациентов с диабетом в возрасте ≥ 60 лет по сравнению с людьми аналогичного возраста без диабета повышен риск развития всех форм деменции на 47% (относительный риск 1,47; 95% ДИ: 1,25–1,73) и на 39% (95% ДИ 1,16–1,66) болезни Альцгеймера. Связь сахарного диабета с деменцией не зависела от наличия сопутствующих ССЗ [21, 22]. Изучив истории болезни более 16 тыс. пациентов с СД2, имевших средний возраст 65 лет, Whitmer R.A. et al. обнаружили, что по сравнению с людьми, у которых в анамнезе не было гипогликемических эпизодов, у людей с единичными или множественными гипогликемиями значительно возрос риск развития деменции: 566,82 случая на 10000 человеко-лет у пациентов с СД2 (95% ДИ: 496,52–637,48) против 327,6 случая у пациентов без СД (95% ДИ: 311,02–343,18) [21, 23].

Продолжительный стаж диабета, повышенный риск гипогликемии, наличие микро- и макрососудистых осложнений, сопутствующие заболевания, нарушение когнитивных функций в совокупности затрудняют лечение пожилых людей с диабетом. С учетом соотношения риска и пользы от применения иДПП-4 терапия этими препаратами может стать оптимальным вариантом лечения для пожилых пациентов с СД2. Глиптины обладают благоприятным профилем безопасности, сохраняют свою

Исследование VERIFY. У ВАС ЕСТЬ ШАНС КОНТРОЛЯ СД2!

Исследование VERIFY показало, что **старт терапии с фиксированной комбинацией вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) может... иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля благодаря синергии компонентов¹**

Пациенты в группе ранней комбинированной терапии, в **2 раза реже** теряли гликемический контроль в ходе 5 лет исследования (ОР: 0,51 [0,45-0,58]) и в среднем на 2 года дольше удерживали стойкий гликемический контроль (HbA1c<7,0%), чем пациенты группы поэтапной интенсификации терапии.¹

Узнать больше об исследовании VERIFY:



ВОЗДЕЙСТВИЕ

на **10** из **11**
звеньев
патогенеза СД2^{1,2}

СОХРАНЕНИЕ

функции
В-клетки^{1,3}



СНИЖЕНИЕ

риска потери
гликемического
контроля на **60%**¹



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ поддерживают подход РАННЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ у части пациентов с СД2 для достижения стабильных целевых показателей гликемического контроля и получения дополнительных преимуществ⁴

Общая характеристика
лекарственного
препарата:



ООО «Др. Реддис Лабораторис»
15035, г. Москва, Овчинниковская наб, д. 20, стр. 1
Телефон: +7 495 783 29 01
ООО «Новартис Фарма»,
123215, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70
Тел.: +7 (495) 957-12-70, факс +7 (495) 967-12-68
www.novartis.ru

VERIFY – Первое исследование долгосрочных преимуществ ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин по сравнению со стандартом лечения - поэтапной интенсификацией терапии у пациентов с недавно диагностированным СД 2-го типа
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
1. Matthews DR, et al. Lancet 2019; 394: 1519–29.
2. Stanley S, Schwartz, Solomon Epstein et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. Trends Endocrinol Metab. 2017 Sep;28(9):645–655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
3. Paldanius PM, et al. Poster presented at 56th Virtual Annual Meeting EASD 2020, 21–25 September
4. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2 [доступ: ноябрь 2024 г.]

ID 11303884/GAL/ALL/11.24/0
R1305928-29102024-НСП-GAL-GALMET

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях

эффективность независимо от возраста, не увеличивают массу тела, могут применяться при снижении функции почек и достаточно хорошо изучены у лиц пожилого возраста. Так, в исследовании Schweizer A. et al., опубликованном в журнале *Diabetes, Obesity and Metabolism*, была проведена оценка эффективности и переносимости вилдаглиптина и метформина у пожилых пациентов с СД2, ранее не принимавших этих лекарственных препаратов. Согласно полученным результатам, вилдаглиптин (Галвус®) оказался таким же эффективным, как и метформин: снижение уровня HbA1c в соответствующих группах пациентов составило $-0,64 \pm 0,07\%$ и $-0,75 \pm 0,07\%$ соответственно. Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, равнялась 44,3% при приеме вилдаглиптина и 50,3% при использовании метформина. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта были значительно более частыми на фоне терапии метформином (24,8%) в сравнении с применением вилдаглиптина (15,0%, $p = 0,028$), в основном из-за более высокой (в 4,4 раза) частоты диареи.

В обеих группах лечения наблюдалась низкая частота случаев гипогликемии (0% при приеме вилдаглиптина и 1,2% при использовании метформина) [21, 24].

Заключение

Подводя итоги, можно с полным основанием утверждать, что на сегодняшний день иДПП-4 представляют собой одну из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов, среди которых по результатам ряда исследований вилдаглиптин в наибольшей степени показал свои преимущества в плане удобства и безопасности применения. Помимо эффективного сахароснижающего действия, этот препарат демонстрирует значительную сердечно-сосудистую безопасность, позитивный эффект в отношении артериальной гипертензии и кардиопротективные свойства, хорошую переносимость, низкий риск гипогликемий, что позволяет использовать его при широком спектре коморбидной патологии, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста.

Литература/References

1. Аракелянц А.А., Горохова С.Г. Поражение сердца при сахарном диабете. *Российский кардиологический журнал*. 2004; 9 (1): 80–86.
2. Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С. Интенсивный старт в современной стратегии управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на оригинальные ингибиторы дипептидилпептидазы-4. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 5(3): 72–77. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-09.
3. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Роль и место ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в современных подходах к ведению сахарного диабета 2 типа. *Терапия*. 2023; 9(9): 117–124. doi: 10.18565/therapy.2023.9.117-124.
4. Моргунов Л.Ю. Вилдаглиптин: известное и неизвестное. *Медицинский совет*. 2016; (3): 92–97. doi: 10.21518/2079-701X-2016-3-92-97.
5. Аметов А.С. Патофизиологический подход как основа выбора стратегии успешного лечения сахарного диабета 2 типа. *Фарматека*. 2017; (5): 3–9.
6. Бирюкова Е.В. Вилдаглиптин в клинической практике: анализ сравнительных исследований лекарственных средств с инкретиновой активностью. *Сахарный диабет*. 2014; (1): 81–84. doi: 10.14341/DM2014181-84.
7. Chan JCN, Paldanius PM, Mathieu C et al. Early combination therapy delayed treatment escalation in newly diagnosed young-onset type 2 diabetes: A subanalysis of the VERIFY study. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(1): 245–51. doi: 10.1111/dom.14192.
8. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): A 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019; 394(10208): 1519–29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
9. Evans M, Kozlovski P, Paldanius PM et al. Factors that may account for cardiovascular risk reduction with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin, in young patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2018; 9(1): 27–36. doi: 10.1007/s13300-017-0329-5.
10. McInnes G, Evans M, Del Prato S et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: A meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(11): 1085–92. doi: 10.1111/dom.12548.
11. Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Gao P, Khan H et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA*. 2014; 311(12): 1225–33. doi: 10.1001/jama.2014.1873.
12. White WB, Kupfer S, Zannad F et al. Cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes from the EXAMINE trial. *Diabetes Care*. 2016; 39(7): 1267–73. doi: 10.2337/dc16-0303.
13. Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care*. 2011; 34 Suppl 2 (Suppl 2): S101–6. doi: 10.2337/dc11-s202.
14. Wicinski M, Gorski K, Wodkiewicz E et al. Vasculoprotective effects of vildagliptin. Focus on atherogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7): 2275. doi: 10.3390/ijms21072275.
15. Noguchi K, Hirota M, Miyoshi T et al. Single administration of vildagliptin attenuates postprandial hypertriglyceridemia and endothelial dysfunction in normoglycemic individuals. *Exp Ther Med*. 2015; 9(1): 84–88. doi: 10.3892/etm.2014.2051.
16. Wang J, Wu HY, Chien KL. Cardioprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas in addition to metformin: A nationwide cohort study of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2022 May;48(3):101299. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101299.
17. Tani S, Takahashi A, Nagao K., Hirayama A. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin on plasminogen activator inhibitor-1 in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2015; 115(4): 454–60. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.044.
18. Evans M, Schweizer A, Foley J.E. Blood pressure and fasting lipid changes after 24 weeks' treatment with vildagliptin: A pooled analysis in >2,000 previously drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2016; 12: 337–40. doi: 10.2147/VHRM.S112148.
19. Guo W-Q, Li L, Su Q et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A network meta-analysis. *Value Health*. 2017; 20(10): 1427–30. doi: 10.1016/j.jval.2017.04.010.
20. Саприна Т.В., Файзулина Н.М. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста – решенные и нерешенные вопросы. *Сахарный диабет*. 2016; 19(4): 322–330. doi: https://doi.org/10.14341/DM7884.
21. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014; 17(2): 107–15. doi: https://doi.org/10.1111/dom.12319.
22. Lu F-P, Lin K-P, Kuo H-K. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One*. 2009; 4(1): e4144. doi: 10.1371/journal.pone.0004144.
23. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009; 301(15): 1565–72. doi: 10.1001/jama.2009.460.
24. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: A 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2009; 11(8): 804–12. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01051.x.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Др. Редди's Лабораторис»

*Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 02.03.2025. Рецензия получена 26.03.2025 Принята к публикации 02.04.2025.

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

Tatiana Yu. Demidova — MD, Dr. Sci. (Med.), prof., head of the Department of endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

*Corresponding author.

Received: 02.03.2025 Revision Received: 26.03.2025 Accepted: 02.04.2025



Метаболические нарушения и бесплодие

Дикке Г.Б.

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», г. Санкт-Петербург

Актуальность. Метаболические нарушения имеют высокую распространенность у женщин репродуктивного возраста, однако их возможное влияние на фертильность исследовано недостаточно, а значимость метаболического статуса для фертильности по-прежнему недооценивается.

Цель обзора. Оценить влияние метаболических факторов риска на женскую фертильность и определить стратегии улучшения лечения бесплодия.

Материал и методы. В анализ были включены 40 публикаций (систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, из русскоязычных публикаций – когортные исследования).

Результаты. Метаболические нарушения, включающие гипертензию, гипергликемию, дислипидемию и ожирение, встречаются с частотой до 40% среди женщин репродуктивного возраста. Механизмы их влияния на фертильность зависят от вида нарушения метаболизма, но все они имеют общую черту – инсулинорезистентность (ИР). В механизмах воздействия ИР на риск женского бесплодия выделяют нарушение энергетического обмена веществ, активацию окислительного стресса, а также его влияние на секрецию гормонов и рецептивность эндометрия, на развитие ооцитов, качество и имплантацию эмбрионов. Среди гинекологических заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями и снижением фертильности, наиболее распространенными являются эндометриоз, ановуляция и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Для лечения бесплодия, ассоциированного с ожирением и СПКЯ, применяются мероприятия по изменению образа жизни (диета, физическая активность, нормализация сна, снижение стресса) и медикаментозная терапия (сенситайзеры инсулина). Заслуживает внимания и альтернативный терапевтический подход, предлагающий использование инозитола (комбинация мио- и D-хироинозитола с фолиевой кислотой и марганцем).

Заключение. Избыточная масса тела и ИР – наиболее значимые метаболические отклонения в патогенезе женского бесплодия. Комплекс, содержащий комбинацию мио- и D-хироинозитола с витаминно-минеральным премиксом, демонстрирует положительные результаты в улучшении метаболического профиля и восстановлении фертильности.

Ключевые слова: метаболические нарушения, гипертония, гипергликемия, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, субфертильность, бесплодие, эндометриоз, ановуляция, синдром поликистозных яичников, инозитол.



Для цитирования: Дикке Г.Б. Метаболические нарушения и бесплодие. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 43–51.
doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-06

Metabolic disorders and infertility

Dikke G.B.

Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia

Background. Metabolic disorders are highly prevalent in women of reproductive age, but their potential impact on fertility has been understudied and the importance of metabolic status for fertility remains underestimated.

The aim. To assess the impact of metabolic risk factors on female fertility and to identify strategies for improving infertility treatment.

Material and methods. The analysis included 40 studies (systematic reviews and meta-analyses, randomized controlled trials, and cohort studies for Russian-language studies).

Results. Metabolic disorders, including hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia, and obesity, account for up to 40% of observations among women of reproductive age. The mechanisms of their impact on fertility depend on the type of disorder but have a common feature - insulin resistance. The mechanisms of insulin resistance influence on the risk of female infertility include disruption of energy metabolism, activation of oxidative stress and effects on hormone secretion and endometrial receptivity, oocyte development, quality and implantation of embryos. Among the gynecological diseases associated with metabolic disorders and decreased fertility, the most common are endometriosis, anovulation and polycystic ovary syndrome (PCOS). In the treatment of infertility associated with obesity and PCOS, lifestyle changes (diet, physical activity, sleep, stress reduction) and drug therapy (insulin sensitizers) are considered. An alternative approach that offers the use of inositol (a combination of myo- and D-chiroinositol with folic acid and manganese) deserves attention.

Conclusion. Overweight and insulin resistance are the most significant metabolic abnormalities in the pathogenesis of female infertility. A complex containing a combination of myo- and D-chiroinositol with a vitamin-mineral premix shows positive results in improving the metabolic profile and restoring fertility.

Key words: metabolic disorders, hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, subfertility, infertility, endometriosis, anovulation, polycystic ovary syndrome, inositol.

For citation: Dikke G.B. Metabolic disorders and infertility. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 43–51. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-06
doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-15

Введение

Бесплодие – заболевание, представляющее собой глобальную проблему здравоохранения: его распространенность растет во всем мире и затрагивает до 13–25% супружеских пар. Согласно результатам метаанализа, выполненного в 2022 г. и объединившего 32 исследования с низким риском систематической ошибки с участием 124 556 женщин, общая частота женского бесплодия составила 46,3% [1].

В Российской Федерации за период с 2011 по 2021 г. встречаемость женского бесплодия увеличилась на треть и в 2021 г. в целом по стране достигла показателя 789,1 случая на 100 тыс. женщин (данные Минздрава России, заболеваемость по данным обращаемости, отчетная форма ФСН № 12). При этом потери потенциальных рождений за счет бесплодия (как у женщин, так и у мужчин) суммарно составляют 17–21% [2].

Частота метаболических заболеваний, таких как гипертония, гипергликемия, дислипидемия и ожирение, за последние три десятилетия выросла в 1,6–3 раза с гендерными, региональными и социально-экономическими различиями [3]. Глобальная распространенность метаболического синдрома (МС) варьирует от 12,5 до 31,4%, среди женщин с первичным бесплодием составляет 37%, а с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) – 40–50% [4, 5].

Несмотря на большую распространенность этих состояний, влияние метаболических нарушений на женскую фертильность было исследовано только в последнее десятилетие, однако значимость метаболического статуса для фертильности по-прежнему недооценивается.

Цель обзора

Оценить влияние метаболических факторов риска на женскую фертильность и определить стратегии улучшения лечения бесплодия.

Материал и методы

Поиск зарубежных литературных источников проводился в международных базах публикаций PubMed, Google Scholar, Cochrane Library с глубиной поиска 5 лет (2020–2024) по следующим ключевым словам: metabolic disorders, hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, infertility, anovulation, polycystic ovary syndrome, inositol. Поиск русскоязычных источников выполнялся в системе eLibrary по ключевым словам «ожирение», «синдром поликистозных яичников», «инозитол». В общей сложности были найдены 1241 и 108 англо- и русскоязычных статей соответственно, из них в анализ были включены 40 работ, удовлетворявших критериям включения (систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, для русскоязычных публикаций – когортные исследования).

Результаты и обсуждение

Метаболические нарушения и механизмы их влияния на фертильность

Гипертония. Среди женщин репродуктивного возраста распространенность гипертонии варьирует от 14 до 36% [6]. Активация ренин-ангиотензиновой системы описана как важный патофизиологический механизм, участвующий в развитии дисфункции эндотелия сосудов при гипертензии с вовлечением вазоконстрикции, воспаления и окислительного стресса. Пациенты с высоким артериальным давлением часто демонстрируют резистентность к инсулину, при которой повышенные уровни инсулина и альдостерона в плазме приводят к развитию эндотелиальной дисфункции и снижению биодоступного оксида азота, вызывая нарушение сосудистой релаксации и патологическую жесткость сосудистой стенки.

Гипертония является хорошо известным фактором, повышающим риск сердечно-сосудистых заболеваний за счет изменения макро- и микрососудистого русла в органах-мишенях, таких как мозг, сердце и почки. Помимо этого, она оказывает значительное влияние на сосудистую систему яичников и фолликулогенез, способствуя снижению фертильности, хотя этот аспект недостаточно изучен. В клинических исследованиях обнаружена двунаправленная связь между артериальной гипертензией и нарушением менструального цикла (относительный риск (ОР) 1,53; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,13–2,09) [7].

Гипергликемия. Стандартизированная по возрасту распространенность гипергликемии составляет 5,6% (95% ДИ: 4,6–6,8%), при этом она значительно чаще встречается среди городских жителей (9,8 против 2,8% сельских) [8]. Известно, что хроническая гипергликемия может вызывать окислительный стресс и воспалительные реакции, которые, в свою очередь, могут нарушать функцию яичников, рецептивность эндометрия и развитие эмбриона.

Обнаружено, что увеличение уровня гликированного гемоглобина на 1% связано с более высоким риском бесплодия (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,40; 95% ДИ: 1,15–1,69), подтверждена причинно-следственная связь между ними (ОШ 1,82; 95% ДИ: 1,33–2,49) [9].

Дислипидемия. Повышенный уровень общего холестерина имеют 40% женщин [10]. На метаболизм триглицеридов и липопротеидов посредством нескольких механизмов влияет инсулинорезистентность (ИР): для пациентов, имеющих это состояние, характерны умеренно повышенные уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и низкие концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Многие из таких пациентов страдают ожирением [11]. Холестерин необходим в качестве субстрата для синтеза стероидных гормонов в фолликулах и желтом теле яичника.

Показано, что существует причинно-следственная связь между повышенным содержанием ЛПНП

и риском бесплодия [12]. ЛПВП обнаружены в значительных количествах в фолликулярной жидкости, что коррелировало с качеством ооцитов [12]. Дислипидемия была отрицательно связана с показателем живорождения в программах экстракорпорального оплодотворения (ОШ 0,70; 95% ДИ: 0,53–0,88) [13].

Ожирение. За последние десятилетия показатели распространенности избыточного веса и ожирения росли в геометрической прогрессии и достигли масштабов эпидемии (распространенность – от 12 до 83% в разных регионах мира) [14].

Высокий индекс массы тела (ИМТ) у женщин связан с ИР и повышением уровня лептина в сыворотке крови, что нарушает пульсирующий характер высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); это напрямую влияет на чувствительность рецепторов на клетках теки и гранулезы фолликулов с последующим снижением стероидогенеза в яичниках. Уменьшение уровня адипонектина при ожирении может способствовать формированию резистентности к инсулину, что оказывает дополнительное воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Кроме того, у пациенток с ожирением выявлена сниженная стромальная децидуализация эндометрия и нарушение его рецептивности [15].

Ожирение у женщин является существенным фактором риска отсутствия овуляции (ОР 2,7; 95% ДИ: 2,0–3,7): показано, что вероятность беременности снижается на 5% на каждую единицу ИМТ, превышающую 29 кг/м² [16].

Таким образом, из сказанного выше следует, что все метаболические нарушения в определенной степени связаны с ИР, которая не только участвует в развитии различных метаболических заболеваний, но и негативно сказывается на женской репродуктивной функции. Среди механизмов воздействия ИР на риск женского бесплодия отмечают нарушение энергетического обмена веществ, активацию окислительного стресса, а также влияние на секрецию гормонов и рецептивность эндометрия, развитие ооцитов, качество и имплантацию эмбрионов. Ряд гинекологических заболеваний, для которых установлена связь с субфертильностью и бесплодием, также имеют ассоциацию с метаболическими нарушениями, однако последние зачастую не учитываются врачами при обследовании и лечении соответствующих пациенток.

Гинекологические заболевания, связанные с метаболическими нарушениями и снижением фертильности

Эндометриоз. Распространенность эндометриоза составляет 18%, а у женщин с бесплодием – 31%, при этом у пациенток с данным заболеванием риск бесплодия повышен в 2–4 раза по сравнению с общей популяцией [17].

Бесплодие при эндометриозе рассматривается как многофакторная проблема, связанная с измененным иммунитетом и генетикой, которые влияют не только на маточные трубы и транспорт эмбрионов, но и на эндометрий. Утверждается, что эндометриоз отражается на различных системных метаболических показателях, включая ИМТ, параметры углеводного и липидного обмена, и сопряжен с более высоким риском МС (ОШ 1,55; 95% ДИ: 1,01–2,35) [18], а высокие уровни инсулина и глюкозы в крови ассоциированы с меньшим числом извлеченных ооцитов в программах ВРТ. Аномальный метаболизм липидов в эндометрии оказывает влияние на его рецептивность и децидуализацию, кроме того, установлена корреляция между имплантацией эмбриона и метаболитами фосфолипидов [19].

Ановуляция. Известно, что ановуляция в популяции женщин репродуктивного возраста наблюдается в 17% клинически нормальных менструальных циклов в год. Хроническая ановуляция – распространенная причина бесплодия, которая в большинстве случаев связана с СПКЯ (82%), а также гиперпролактинемией (7%), гипоталамическими нарушениями (5%) или необъяснимыми причинами (8%) [20].

У 95% бесплодных пациенток с ановуляцией была обнаружена ИР (против 20% случаев при других причинах бесплодия) [21]. Инсулин в высоких концентрациях поражает гранулезные и тека-клетки в мелких фолликулах: это вызывает раннюю реакцию на ЛГ и преждевременную дифференциацию данных клеток, что в конечном итоге приводит к ановуляции.

По практическим соображениям Всемирная организация здравоохранения предложила выделение трех групп ановуляции: среди них группа II характеризуется нормогонадотропным гормональным профилем и включает самую большую и неоднородную группу пациенток, из которых примерно 80% страдают СПКЯ.

Синдром поликистозных яичников. СПКЯ – заболевание, связанное с нарушением регуляции в оси гипоталамус-гипофиз-яичники и в первую очередь характеризующееся симптомами избытка андрогенов и ановуляцией. СПКЯ представляет собой фенотип, который отражает самовоспроизводящийся порочный круг, включающий нейроэндокринную, метаболическую и яичниковую дисфункцию. Распространенность СПКЯ, по данным одного из систематических обзоров, охватывает от 4 до 20% женщин репродуктивного возраста [22].

У пациенток с СПКЯ регистрируются множественные метаболические нарушения, при этом ключевыми метаболическими аномалиями, влияющими на патогенез СПКЯ, являются избыточный вес, ИР и гиперинсулинемия. Встречаемость МС у таких пациенток зависит от тяжести ожирения, достигая 82% при тяжелой его степени. Частота ИР при СПКЯ составляет от 65% (у худых женщин) до 95% (у пациенток с ожирением). Около 15% женщин при этом неинсулинорезистент-

ны: патогенез СПКЯ у них обусловлен первичной (врожденной) гипоталамо-гипофизарной аномалией и проявляется в пубертатном возрасте с низкой частотой метаболических нарушений. При этом у 85% инсулинорезистентных пациенток с СПКЯ первична именно метаболическая аномалия, реализующаяся в более позднем возрасте [23].

СПКЯ – уникальная модель устойчивости и чувствительности к инсулину, когда одна ткань (жировая ткань, скелетная мышца) резистентна к инсулину с точки зрения метаболизма глюкозы, а другая (клетки яичника) сохраняет чувствительность к этому гормону с точки зрения биосинтеза тестостерона. В ответ на ИР компенсаторно развивается гиперинсулинемия: она играет центральную роль в развитии овариальной гиперандрогении, способствуя стимуляции стромы и теки яичника, которые синтезируют андрогены независимо от гонадотропинов, а также вызывает сенсбилизацию стромы яичника к ЛГ и способствует формированию ановуляции (рис.) [24].

Модификация образа жизни

Изменение образа жизни рассматривается как критически важный компонент лечения и включает гипокалорийную диету с низким содержанием жиров и физическую активность. Снижение ИМТ до зачатия на 10% ассоциировано не только с восстановлением фертильности, но и с 10%-ным снижением риска осложнений беременности, таких как гестационный сахарный диабет, преэклампсия и мертворождение [25]. Вмешательства в образ жизни у женщин, проходящих ВРТ, способствовали увеличению частоты зачатия почти в 2 раза (ОШ 1,87; ДИ: 1,20–2,93) и живорождения более чем в 2 раза (ОР 2,20; 95% ДИ: 1,23–3,94) [26].

Что касается конкретных компонентов программ диетических вмешательств, то здесь рекомендуется сочетание снижения потребления калорий за счет жиров и сокращения потребления рафинированных углеводов. В систематическом обзоре и метаанализе 11 исследований доказано, что соблюдение средиземноморской диеты было связано с более высокой

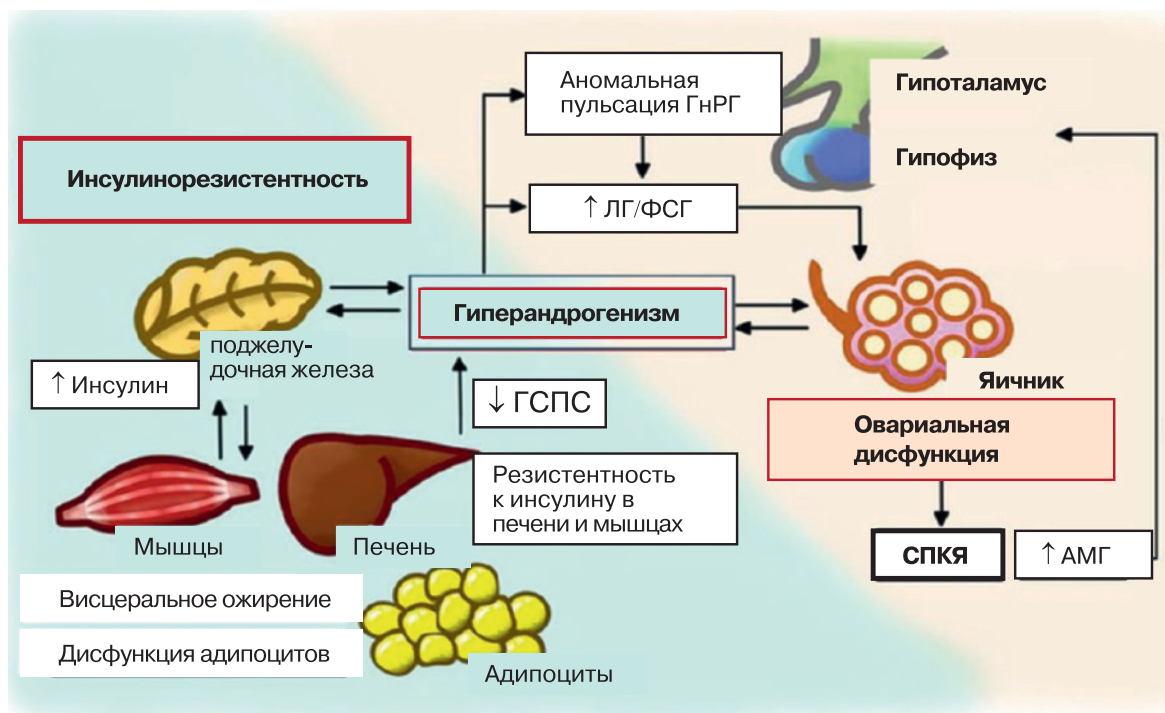


Рисунок. Роль инсулинорезистентности в развитии гиперандрогении и ановуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников. ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; СПКЯ – синдром поликистозных яичников; АМГ – антимюллеров гормон. Адаптировано из [24].

Эффективность коррекции метаболических нарушений в восстановлении фертильности

Анализ исследований, включенных в настоящий обзор, показал высокий интерес исследователей к влиянию метаболических нарушений на репродуктивную функцию. В этих работах содержится однотипный вывод о том, что изучение механизмов их взаимосвязи может оказать влияние на формирование новых подходов к лечению некоторых форм бесплодия и улучшить его результаты.

частотой наступления беременности (ОШ 1,19; 95% ДИ: 0,35–4,33) и живорождений (ОШ 0,65; 95% ДИ: 0,41–3,19) [27].

Влияние физической активности на снижение избыточного веса и бесплодие было изучено в систематическом обзоре и метаанализе 15 рандомизированных клинических исследований (2023), в котором значительное снижение массы тела наблюдалось только у участников с изначально высоким ИМТ (более 35 кг/м²) (DM = -3,69 кг; 95% ДИ: от -6,76 до -0,61).

При этом не было выявлено положительного влияния физической активности на уровень глюкозы в крови, инсулина, индекс НОМА-IR, содержание тестостерона и индекс свободных андрогенов, но был обнаружен полезный эффект в отношении повышения глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (разница в средних значениях (DM) = -5,55 нмоль/л, 95% ДИ: от -1,89 до -9,21). Эффект оказался значительным в группе вмешательства в плане увеличения частоты овуляции (ОШ 11,23; 95% ДИ: 2,51–50,23), наступления беременности (ОШ 1,49; 95% ДИ: 1,04–2,15) и живорождений (ОШ 1,51; 95% ДИ: 0,92–2,47) [28].

Учитывая, что СПКЯ – это сложное заболевание с несколькими фенотипами, оно соответственно требует разных подходов к лечению в зависимости от причины, по которой пациентка обращается за медицинской помощью. У пациенток с первичной гипоталамо-гипофизарной дисфункцией без ожирения и с гиперандрогенной дерматопатией в качестве средств первой линии для нормализации менструального цикла и лечения акне рекомендуются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с антиандрогенным эффектом. Целью базовой терапии пациенток при метаболическом варианте СПКЯ служит нормализация массы тела, коррекция метаболических нарушений, восстановление менструального цикла и репродуктивной функции (у женщин, заинтересованных в беременности), а также профилактика поздних осложнений СПКЯ (сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, гиперплазии/рака эндометрия). Средства первой линии, используемые для этой цели, – модификация образа жизни в сочетании с сенситайзерами инсулина, а также нормализация сна и устранение стресса. Использование КОК данной категории пациенток не показано, так как оно может усугубить метаболические нарушения, но возможно, если женщина нуждается в контрацепции. Кроме того, ограничения по приему КОК обусловлены профилем их безопасности, поскольку существует повышенный риск венозной тромбоэмболии у этой группы пациенток.

Исследования показывают, что снижение веса даже на 5–10% может восстановить регулярный менструальный цикл, наряду с этим снижается уровень свободного тестостерона и уменьшается частота возникновения МС [29]. Руководящие принципы по оценке и лечению СПКЯ предлагают создавать дефицит энергии в размере 30% или 500–750 ккал/день (с обеспечением энергией приблизительно 1200–1500 ккал/день) [30]. Диета с низким или умеренным содержанием углеводов и низким гликемическим индексом ассоциирована со снижением ИР и улучшением гормонального профиля. Это, в свою очередь, может улучшить овуляторную функцию и снизить овуляторное бесплодие.

Систематический обзор, включивший исследования с потреблением углеводов ниже 45%, выявил значительное улучшение регулярности менструального цикла и показателей овуляции при соблюдении этой

меры [31]. Более высокое потребление белка может быть эффективным для снижения уровня андрогенов у женщин с СПКЯ. В одном из рандомизированных клинических исследований (РКИ) модифицированная гипокалорийная диета с высоким содержанием белка и низкой гликемической нагрузкой, по сравнению с обычной гипокалорийной диетой, привела к снижению уровня инсулина, индекса НОМА-IR и содержания андрогенов с одновременным увеличением уровня ГСПГ без использования инсулин-сенситизирующих агентов. Кроме того, применение такой диеты продемонстрировало многообещающие результаты в улучшении регулярности менструального цикла у 80% женщин [32]. Интересно, что, когда в другом РКИ женщинам репродуктивного возраста с СПКЯ и ожирением была назначена очень низкокалорийная кетогенная диета (500–800 ккал) с высоким содержанием белка, она оказалась более эффективной, чем средиземноморская диета (1200–1400 ккал) в плане снижения ИМТ и показателей углеводного и липидного обмена: так, на фоне ее использования были зарегистрированы снижение уровня свободного тестостерона и значительное повышение частоты овуляции (на 46,1% по сравнению с 21,4% в контрольной группе) [33].

Медикаментозные средства

Сибутрамин, орлистат, лираглутид в сочетании с мерами по изменению образа жизни являются полезными препаратами в плане снижения массы тела и воздействия на сопутствующие кардиометаболические факторы риска и расстройства, связанные с ожирением, однако сведения о влиянии этих лекарственных средств на восстановление фертильности отсутствуют.

Прямые доказательства свидетельствуют о минимальном улучшении регуляции менструального цикла на фоне приема метформина в сравнении с модификацией образа жизни. Метформин снижает уровень инсулина и продукцию андрогенов в надпочечниках и яичниках, оказывает умеренное влияние на ИР и улучшение липидного профиля.

Некоторые авторы предлагают инновационный подход, поощряющий сочетание метформина с КОК в случаях выраженной гиперинсулинемии и гиперандрогении [34]. Такая комбинация в сочетании с изменением образа жизни более эффективна, чем только прием метформина, в уменьшении симптомов СПКЯ, снижении тестостерона, уменьшении веса, улучшении толерантности к глюкозе, а также защите эндометрия.

Вместе с тем некоторые авторы отмечают, что действие метформина ограничено в основном снижением выраженности ИР, тогда как терапевтическая стратегия должна учитывать все особенности пациента и, следовательно, включать другие фармакологические и/или нефармакологические средства. Более того, нежелательные побочные эффекты, включающие диарею, тошноту и рвоту, метеоризм, слабость или головную боль, могут ограничивать применение метформина

в половине случаев. В связи с этим в настоящее время заслуживает внимания альтернативный подход к терапии СПКЯ, предлагающий использование инозитола.

Инозитол. Показано, что действие инсулина регулируется медиаторами – инозитол-фосфогликанами, которые выступают вторичными мессенджерами сигнала от рецепторов инсулина в организме, обеспечивая реализацию его эффектов. Две изоформы инозитола – миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (D-ХИ) – проявляют себя как сенситайзеры инсулина и снижают гипергликемию и гиперинсулинемию [35]. Существует большое количество исследований, подтверждающих положительное влияние изомеров инозитола на метаболические, гормональные и репродуктивные нарушения при СПКЯ как в качестве самостоятельного вещества, так и в сочетании с другими средствами, которые усиливают его терапевтические эффекты. Влияние МИ и D-ХИ на гиперандрогенизм и овуляцию у женщин с СПКЯ было освещено в систематическом обзоре Lete I. et al. Так, применение комплекса, содержащего 2 г МИ в сочетании с 200 мкг фолиевой кислоты, 2 раза в день в течение 6 месяцев привело к значительному улучшению гормональных и метаболических параметров (снижению уровня ЛГ, пролактина, соотношения ЛГ/ФСГ в плазме и ИР) и восстановлению менструального цикла у всех пациенток с аменореей и олигоменореей. Также этот препарат индуцировал поддержание нормальной овуляторной активности в 72% случаев с частотой наступления беременности 40% в течение 6 месяцев наблюдения. В том же обзоре приводятся результаты лечения пациенток, получавших D-ХИ 500 мг в день в течение 12 недель. После лечения у них улучшились уровни ЛГ, ФСГ, андростендиона и инсулина, а также реакция ЛГ, вызванная ГнРГ, снизился ИМТ с увеличением процента женщин, сообщающих о регулярных менструальных циклах, прямо пропорционально продолжительности лечения (24 и 51,6% при среднем сроке лечения 6 и 15 месяцев соответственно). Результаты также показали, что комбинированная терапия МИ/D-ХИ улучшила качество ооцитов/эмбрионов и вероятность наступления беременности [36].

Эффективность инозитолов как потенциальная альтернатива «золотому стандарту» метформину при лечении СПКЯ была оценена в систематическом обзоре и метаанализе 26 РКИ с участием 1691 пациентки (806 – в группе инозитола, 311 – плацебо и 509 – метформина), выполненном в 2023 г. Сравнение инозитолов с плацебо установило бо́льшую их эффективность в снижении ИМТ (средняя разница (СР) $-0,45$; 95% ДИ: от $-0,89$ до $-0,02$ кг/м²), уровней глюкозы в крови (СР $-3,14$; 95% ДИ: от $-5,75$ до $-0,54$ мг/дл), свободного тестостерона (СР $-0,41$; 95% ДИ: от $-0,69$ до $-0,13$ нг/дл), общего тестостерона (СР $-20,4$; 95% ДИ: от $-40,12$ до $-0,66$ нг/дл) и повышении содержания ГСПГ (СР $32,1$; 95% ДИ: $1,27$ – $62,85$ нмоль/л). Сравнение ди-

намики этих же показателей при приеме метформина продемонстрировало не меньшую эффективность инозитолов. Эффективность инозитолов оказалась выше относительно метформина по таким параметрам, как снижение уровня инсулина (СР $-0,37$; 95% ДИ: от $-1,52$ до $0,78$ мкЕд/мл), индекса НОМА-IR (СР $-0,18$; 95% ДИ: от $-0,41$ до $0,06$) и результата (в баллах) по шкале Ферримана–Галлвея (ОР $0,6$; 95% ДИ: $0,24$ – $0,96$), а также увеличение частоты наступления беременности (ОР $1,22$; 95% ДИ: $0,84$ – $1,78$) [37].

С учетом вышесказанного представляют интерес и результаты отечественных исследований с применением МИ (1000 мг) и D-ХИ (200 мг) в соотношении 5:1 с витаминно-минеральным премиксом фолиевой кислоты (200 мкг) и марганца (5 мг) (Дикироген, производитель Pizeta Pharma S.p.A., Италия) в сочетании с изменением образа жизни при лечении ожирения, СПКЯ и аномальных маточных кровотечений овуляторной природы.

В РКИ, выполненном Доброхотовой Ю.Э. с соавт. [38], у пациенток с СПКЯ, получавших Дикироген в комбинации с КОК, через 90 дней от начала лечения отмечалось снижение уровня общего холестерина на 16,9%, триглицеридов – на 15,7%, ЛПНП – на 17,8%, коэффициента атерогенности – на 21,6%, повышение ЛПВП на 28,5% ($p < 0,01$ для всех показателей), в отличие от группы контроля, получавшей только КОК, где статистически значимых изменений указанных показателей выявлено не было. Комбинированная терапия способствовала также снижению уровня глюкозы в сыворотке крови с 5,81 до 4,89 г/л (снижение в группе контроля – с 5,80 до 5,79 г/л; $p < 0,01$), уменьшению окружности талии на 4,5% и ИМТ на 9,1% (против 0,9% и 0,6% в группе контроля соответственно).

В обсервационном описательном исследовании Обоскаловой Т.А. с соавт. [39] пациентки с СПКЯ принимали комплекс Дикироген в течение 6 месяцев, и к окончанию наблюдения ИМТ у них снизился с 26,6 до 25,6 кг/м² ($p=0,002$), окружность талии – с 81 до 77,8 см ($p=0,0001$), длительность менструального цикла – с 52,7 до 33,4 дней ($p=0,0001$). Число женщин, имевших нарушение толерантности к глюкозе, уменьшилось с 19,2 до 0% ($p=0,000$), показатели общего тестостерона снизились с 3,60 до 1,27 нмоль/мл ($p=0,05$), а уровень ГСПГ увеличился с 62,2 до 90,4 нмоль/мл ($p=0,05$).

Авторы обоих исследований пришли к заключению, что на фоне нутритивной поддержки комбинацией МИ и D-ХИ в соотношении 5:1 при терапевтической модификации образа жизни у пациенток с СПКЯ происходит нормализация параметров метаболического профиля, и это обуславливает возможность включения данной комбинации в программу ведения женщин с СПКЯ.

Эффективность комплекса Дикироген в коррекции андрогензависимой дерматопии у пациенток с СПКЯ

оценена в исследовании Прилуцкой В.Ю. с соавт. [40]. В нем показано статистически значимое снижение уровней ЛГ, андрогенов (общего тестостерона и андростендиона) и повышение содержания ГСПГ под влиянием приема указанного средства, а также уменьшение выраженности акне и степени гирсутизма, улучшение качества жизни: в частности, по результатам исследования число пациенток, оценивших степень влияния гиперандрогенной дермопатии на качество жизни как незначительное, увеличилось в 2 раза.

Восстановление регулярного менструального цикла, наступление овуляции и беременности при приеме Дикирогена у пациенток с ожирением и ановуляторным бесплодием продемонстрировано в исследовании Тапильской Н.И. с соавт. [41]. В нем УЗИ-признаки овуляции наблюдались у 86,8% пациенток к 6 месяцу лечения, а частота наступления беременности за этот период составила 31,7%.

Результаты многоцентрового исследования в реальной клинической практике проанализированы Дикке Г.Б. с соавт. [42], которые оценили эффективность комплекса Дикироген в лечении 2 042 пациенток с аномальными маточными кровотечениями при овуляторной дисфункции I, II и III типа. Участницы исследования принимали Дикироген в течение 6 месяцев (в первые 3 месяца — в сочетании и дидрогестероном), дальнейшее наблюдение за ними длилось

до 12 месяцев. Согласно полученным данным, восстановление цикличности маточных кровотечений (менструаций) к 6 месяцу приема Дикирогена было зарегистрировано у 90,9% пациенток, ее сохранение к 12 месяцу наблюдения — у 89,5%. Умеренная кровопотеря к 6 и 12 месяцу исследования имела место у 89,9 и 92,5% соответственно, продолжительность менструального цикла составила 23–38 дней у 96,1 и 95,0% пациенток соответственно. Количество пациенток с железодефицитной анемией на фоне приема железосодержащего лекарственного средства сократилось с 39,9% до нуля, масса тела за период наблюдения уменьшилась на 2 кг ($p=0,07$), окружность талии — на 4 см ($p=0,001$), а ИМТ снизился с 26,8 до 23,4 кг/м² ($p=0,001$).

Эффективность лечения пациенток с ожирением и бесплодием в восстановлении менструальной, овуляторной и репродуктивной функций продемонстрирована в прямом сравнительном исследовании между комплексом Дикироген и препаратом метформин, выполненном Р.М. Эфендиевой, Г.Б. Дикке с соавт. [43]. При приеме Дикирогена результаты оказались выше по сравнению с метформином в восстановлении регулярного менструального цикла — в 2,5 раза, овуляции — в 2 раза, в снижении гиперменореи — в 3 раза, свободного тестостерона — в 2 раза. Сопоставимые результаты получены в уменьшении массы

ДИКИРОГЕН® Репродуктивное здоровье и метаболический контроль без гормонов

- Оригинальное средство из Италии
- Уникальное сочетание двух активных форм: миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1
- Действие инозитола усилено марганцем и фолиевой кислотой

реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

тела (в среднем на 2,6 и 2,7 кг соответственно), окружности талии (в среднем на 4,5 и 5,5 см соответственно), показателей углеводного и липидного обмена, уровня дигидроэпиандростерона S. Через 6 месяцев после лечения у пациенток, получавших Дикироген, регулярные менструальные циклы сохранялись в 2 раза чаще, а овуляция – в 1,6 раза чаще по сравнению с метформинном. В течение 6 месяцев после лечения беременность наступила у 22,5 и 17,5% заинтересованных в ней пациенток соответственно.

Российские эксперты на совещании «Обоснование применения средств на основе инозитола у пациенток с нарушениями менструального цикла», состоявшемся в 2020 г., пришли к заключению о том, что Дикироген представляет собой оптимальную комбинацию двух изомеров инозитола, фолиевой кислоты и марганца, в которой учтены современные требования к биологически активным добавкам к пище, и является эффективным дополнительным средством поддержания репродуктивного здоровья женщин. Ими рекомендовано применять Дикироген в составе комплексной терапии СПКЯ и нарушений менструального цикла [44].

Согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome (2023), прием инозитола (в любой форме) можно рассматривать у женщин с СПКЯ с учетом его потенциала для

улучшения метаболических показателей с клиническими преимуществами в отношении восстановления овуляций, снижения гирсутизма и массы тела. Данное положение подтверждают результаты систематического обзора и метаанализа 2024 г. [45].

В российских клинических рекомендациях «Синдром поликистозных яичников» (2024) рекомендовано назначение инозитола пациенткам с СПКЯ в качестве альтернативы метформину при нерегулярном менструальном цикле, МС, ожирении (уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5).

Заключение

Анализ публикаций позволил выявить связь между метаболическими нарушениями и репродуктивной функцией, что указывает на необходимость уделять особое внимание метаболическим состояниям и проводить их коррекцию при обращении женщин за медицинской помощью по поводу бесплодия. Избыточная масса тела и ИР являются наиболее значимыми метаболическими отклонениями в патогенезе бесплодия. Критически важный компонент лечения метаболических нарушений – изменение образа жизни и медикаментозное лечение, включающее сенситайзеры инсулина, а также альтернативные терапевтические средства (комбинация мио- и D-хироинозитола с витаминно-минеральным премиксом), которые демонстрируют положительные результаты в восстановлении фертильности.

Литература/References

- Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open*. 2022; 12(3): e057132. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057132.
- Савина А.А., Землянова Е.В., Фейгинова С.И. Потери потенциальных рождений в г. Москве за счет женского и мужского бесплодия. *Здоровье мегаполиса*. 2022; 3(3): 39–45. doi: 10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i3;39-45.
- Zhang H, Zhou XD, Shapiro MD et al. Global burden of metabolic diseases, 1990–2021. *Metabolism*. 2024; 160: 155999. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155999.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 188: 109924. doi: 10.1016/j.diabres.2022.
- Goyal A, Jhavar D, Badole D, Chandrawanshi V. Prevalence of metabolic syndrome in primary infertile women with low ovarian reserve: A cross-sectional analysis. *EJCM*. 2024; 14(6): 1–6. <https://healthcare-bulletin.co.uk/article/prevalence-of-metabolic-syndrome-in-primary-infertile-women-with-low-ovarian-reserve-a-cross-sectional-analysis-2522/>
- Weng X, Woodruff RC, Park S et al. Hypertension prevalence and control among U.S. women of reproductive age. *Am J Prev Med*. 2024; 66(3): 492–502. doi: 10.1016/j.amepre.2023.10.016.
- Chung HF, Ferreira I, Mishra GD. The association between menstrual symptoms and hypertension among young women: A prospective longitudinal study. *Maturitas*. 2021; 143: 17–24. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.006.
- Islam JY, Zaman MM, Bhuiyan MR et al. Prevalence and determinants of hyperglycaemia among adults in Bangladesh: Results from a population-based national survey. *BMJ Open*. 2019; 9(7): e029674. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029674.
- Liao CC, Lee CI, Liao KR, Li JM. Association between serum glycated hemoglobin levels and female infertility: A cross-sectional survey and genetic approach. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(17): 9668. doi: 10.3390/ijms25179668.
- Patel N, Mittal N, Wilkinson MJ, Taub PR. Unique features of dyslipidemia in women across a lifetime and a tailored approach to management. *Am J Prev Cardiol*. 2024; 18: 100666. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100666.
- Lin Y, Fan R, Hao Z et al. The association between physical activity and insulin level under different levels of lipid indices and serum uric acid. *Front Physiol*. 2022; 13: 809669. doi: 10.3389/fphys.2022.809669.
- Zhu X, Hong X, Wu J et al. The association between circulating lipids and female infertility risk: A univariable and multivariable Mendelian randomization analysis. *Nutrients*. 2023; 15(14): 3130. doi: 10.3390/nu15143130.
- Liu Z, Cong J, Liu X et al. Dyslipidemia is negatively associated with the cumulative live-birth rate in patients without PCOS following IVF/ICSI. *Front Physiol*. 2021; 12: 713356. doi: 10.3389/fphys.2021.713356.
- Ahmed B, Konje JC. The epidemiology of obesity in reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023; 89: 102342. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.
- Gallo L, Bernet L, Rodriguez Y et al. The effect of obesity on uterine receptivity is mediated by endometrial extracellular vesicles that control human endometrial stromal cell decidualization and trophoblast invasion. *J Extracell Biol*. 2023; 2(7): e103. doi: 10.1002/jex2.103.
- Westerman R, Kuhnt AK. Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective. *Reprod Biomed Soc Online*. 2021; 14: 66–74. doi: 10.1016/j.rbms.2021.09.002.
- Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res*. 2021; 154(3): 446–54. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_817_18.
- Li B, Zhang Y, Zhang L, Zhang L. Association between endometriosis and metabolic syndrome: a cross-sectional study based on the National Health and Nutrition Examination Survey data. *Gynecol Endocrinol*. 2023; 39(1): 2254844. doi: 10.1080/09513590.2023.2254844.
- Tan X, Ding J, Pu D, Wu J. Anti-phospholipid antibody may reduce endometrial receptivity during the window of embryo implantation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021; 50(6): 101912. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101912.
- Yilmaz H, Demirpence M, Belet U et al. Prevalence of endocrine disorders in 304 premenopausal women referred with oligomenorrhoea. *Endokrynol Pol*. 2024; 75(1): 89–94. doi: 10.5603/ep.96737.
- Karnatak R, Agarwal A, Asnani M, Singh R. The effect of insulin resistance on ovulation induction with clomiphene citrate in non-polycystic ovary syndrome women. *Cureus*. 2022; 14(7): e27433. doi: 10.7759/cureus.27433.
- Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The prevalence of polycystic ovary syndrome: A brief systematic review. *J Hum Reprod Sci*. 2020; 13(4): 261–71. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_95_18.
- Amisi CA. Markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome women: An update. *World J Diabetes*. 2022; 13(3): 129–49. doi: 10.4239/wjcd.v13.i3.129.
- Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reprod Med Biol*. 2022; 21(1): e12487. doi: 10.1002/rmb2.12487.
- Witchel SF, Teede HJ, Pena AS. Curtailing PCOS. *Pediatr Res*. 2020; 87(2): 353–61. doi: 10.1038/s41390-019-0615-1.

26. Hunter E, Avenell A, Maheshwari A et al. The effectiveness of weight-loss lifestyle interventions for improving fertility in women and men with overweight or obesity and infertility: A systematic review update of evidence from randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2021; 22(12): e13325. doi: 10.1111/obr.13325.
27. Muffone ARMC, de Oliveira Lübke PDP, Rabito EI. Mediterranean diet and infertility: a systematic review with meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev.* 2023; 81(7): 775–89. doi: 10.1093/nutrit/nuac087.
28. Sustarsic A, Hadzic V, Meulenber CJW et al. The influence of lifestyle interventions and overweight on infertility: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1264947. doi: 10.3389/fmed.2023.1264947.
29. Liang J, Ali F, Ramaiyer M, Borahay MA. Determinants and assessment of menstrual blood flow. *Curr Epidemiol Rep.* 2023; 10(4): 210–20. doi: 10.1007/s40471-023-00332-0.
30. Akre S, Sharma K, Chakole S, Wanjari MB. Recent advances in the management of polycystic ovary syndrome: A review article. *Cureus.* 2022; 14(8): e27689. doi: 10.7759/cureus.27689.
31. Shang Y, Zhou H, He R, Lu W. Dietary modification for reproductive health in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 735954. doi: 10.3389/fendo.2021.735954.
32. Pandurevic S, Mancini I, Mitselman Det al. Efficacy of very low-calorie ketogenic diet with the Pronokal® method in obese women with polycystic ovary syndrome: A 16-week randomized controlled trial. *Endocr Connect.* 2023; 12(7): e220536. doi: 10.1530/EC-22-0536.
33. Manta A, Paschou SA, Isari G, Mavroei I, Kalantaridou S, Peppas M. Glycemic index and glycemic load estimates in the dietary approach of polycystic ovary syndrome. *Nutrients.* 2023; 15(15): 3483. doi: 10.3390/nu15153483.
34. Melin J, Forslund M, Alesi S et al. Metformin and combined oral contraceptive pills in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109(2): e817–36. doi: 10.1210/clinem/dgad465.
35. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020; 25(23): 5566. doi: 10.3390/molecules25235566.
36. Lete I, Martinez A, Lasaga I et al. Update on the combination of myo-inositol/d-chiro-inositol for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2024; 40(1): 2301554. doi: 10.1080/09513590.2023.2301554.
37. Greff D, Juhasz AE, Vancsa S et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023; 21(1): 10. doi: 10.1186/s12958-023-01055-z.
38. Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В. Новые возможности интегративной терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и нарушениями углеводного и липидного обмена. Результаты сравнительного исследования. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020; 3(3): 169–73. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173.
39. Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А. с соавт. Результаты применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1. *Гинекология.* 2020; 22(6): 84–9. doi: 10.26442/20795696.2020.6.200548.
40. Прилуцкая В.Ю., Аляутдина О.С., Сосна Н.А. Влияние комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 на психоэмоциональное состояние и проявления андрогензависимой дерматопии у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Проблемы репродукции.* 2021; 27(4): 97–107. doi: 10.17116/repro20212704197.
41. Тапильская Н.И., Сажина И.Н., Андреева М.Д., Сорокина О.В. Эффективность применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением. *Гинекология.* 2022; 24(2): 101–107. doi: 10.26442/20795696.2022.2.201393.
42. Дикке Г.Б., Новичков Д.А., Зулькарнеева Е.М. с соавт. Опыт лечения больных с аномальными маточными кровотечениями на фоне овуляторной дисфункции. *Акушерство и гинекология.* 2024; (3): 142–52. doi: 10.18565/aig.2024.28.
43. Эфендиева Р.М., Дикке Г.Б., Абуева З.А., Шилова Н.В. Опыт восстановления менструального цикла у пациенток с олиго-/аменореей и ожирением с помощью комплекса, содержащего миоинозитол и D-хироинозитол в соотношении 5:1, фолиевую кислоту и марганец. *Акушерство и гинекология.* 2025; 2: 106–16. doi: 10.18565/aig.2025.31.
44. Воронцова А.В., Гаспарян С.А., Громова О.А. с соавт. Заключение совещания экспертов «Обоснование применения средств на основе инозитола у пациенток с нарушениями менструального цикла». *Проблемы репродукции.* 2020; 26(1): 44–54. doi: 10.17116/repro20202601144.
45. Fitz V, Graca S, Mahalingaiah S et al. Inositol for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis to inform the 2023 update of the international evidence-based PCOS guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109(6): 1630–55. doi: 10.1210/clinem/dgae588.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

*Дикке Галина Борисовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>; e-mail: galadikke@yandex.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 15.02.2025. **Рецензия получена** 23.03.2025. **Принята к публикации** 04.04.2025.

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

*Galina B. Dikke — MD, Dr. Sci. (Med), professor, Department of obstetrics and gynecology with a course of reproductive medicine, Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-9524-8962; e-mail: galadikke@yandex.ru

*Corresponding author.

Received: 15.02.2025. **Revision Received:** 23.03.2025. **Accepted:** 04.04.2025.



Предиабет: факторы риска вместо жалоб?

Барсуков И.А.^{1, 2}, Демина А.А.¹

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

² АО «Группа компаний МЕДСИ», г. Москва

Предиабет – клиническое состояние, характеризующееся нарушенной толерантностью к глюкозе, инсулинорезистентностью и повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа. Предиабет не только является предшественником сахарного диабета, но и выступает независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за счет комплекса патофизиологических механизмов, включающих эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление и нарушения липидного обмена. Кроме того, наличие ССЗ само по себе может способствовать ухудшению чувствительности к инсулину, что увеличивает вероятность развития предиабета. В данной статье представлены современные данные по эпидемиологии, патогенезу, методам диагностики и фармакотерапии предиабета, а также выполнен сравнительный анализ фармакологических подходов (препарат Субетта®, метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида-1).

Ключевые слова: предиабет, сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Барсуков И.А., Демина А.А. Предиабет: факторы риска вместо жалоб? FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 52–57. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-07



Prediabetes: Risk factors instead of complaints?

Barsukov I.A.^{1, 2}, Demina A.A.¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

² JSC MEDSI Group of Companies, Moscow, Russia

Prediabetes is a clinical condition characterized by impaired glucose tolerance, insulin resistance, and an increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. In addition to its progression to diabetes, prediabetes is an independent risk factor for cardiovascular diseases (CVD) due to a complex of pathophysiological mechanisms, including endothelial dysfunction, chronic inflammation, and lipid metabolism disorders. Moreover, the presence of CVD itself can contribute to worsening insulin sensitivity, thereby increasing the likelihood of developing prediabetes. This article presents current data on the epidemiology, pathogenesis, diagnostic methods, and pharmacotherapy of prediabetes, along with a comparative analysis of pharmacological approaches, including Subetta®, metformin and GLP-1 receptor agonists.

Key words: prediabetes, cardiovascular diseases, insulin resistance, endothelial dysfunction.

For citation: Barsukov I.A., Demina A.A. Prediabetes: Risk factors instead of complaints? FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 52–57. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-07

Введение

Предиабет определяется как состояние, при котором отмечаются умеренные нарушения обмена глюкозы – повышение уровня глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и увеличение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [1, 2]. Эти изменения обусловлены снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и последующей дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы.

В последнее десятилетие наблюдается резкое увеличение числа пациентов с предиабетом, что обусловлено глобальными изменениями в образе жизни, ростом частоты ожирения и снижением физической активности [3]. Распространенность предиабета в Российской Федерации составляет порядка 19,3%, а у пациентов с ожирением – до 33,1% [3, 4]. При этом частота развития сахарного диабета 2 типа (СД2) при сочетании нескольких факторов риска у одного пациента может увеличиваться в 19,1 раз [3].

Международные исследования демонстрируют, что в некоторых популяциях порядка 36% пациентов имеют нарушения углеводного обмена [5]. Более того, предиабет выступает независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), наличие которых может, в свою очередь, способствовать ухудшению метаболического контроля, что создает замкнутый круг патофизиологических изменений [6]. Проведенный в 2016 г. метаанализ Huang Y. et al. (53 когортных исследований, 1,6 млн участников) показал, что предиабет ассоциирован с повышенным риском атеросклеротических ССЗ и смертности даже при использовании критериев Американской диабетической ассоциации (глюкоза натощак 5,6–6,9 ммоль/л) [7]. Однако данные о рисках у пациентов с уже установленными ССЗ оставались противоречивыми [8–10]. В более позднем (2020) метаанализе Cai X. et al. (129 когортных исследований, более 10 млн участников) было установлено, что предиабет ассоциирован не только с увеличением риска

смертности от всех причин (относительный риск (ОР) 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,10–1,17), но и с высокой вероятностью развития сочетанных ССЗ (ОР 1,15; 95% ДИ: 1,11–1,18), ишемической болезни сердца (ОР 1,16; 95% ДИ: 1,11–1,21) и инсульта (ОР 1,14; 95% ДИ: 1,08–1,20) [11].

Основные факторы риска развития предиабета

Основная проблема диагностики ранних нарушений углеводного обмена заключается в неспецифичности жалоб, предъявляемых пациентами, или же их полным отсутствием. Как следствие, на момент верификации диагноза больные уже могут иметь макро- и микрососудистые осложнения СД [1, 12]. Именно поэтому для практикующего врача крайне важно владеть информацией о потенциальных факторах риска (основных и дополнительных) развития нарушений углеводного обмена и своевременно проводить скрининговое обследование данной группы пациентов.

Возраст и повышенный индекс массы тела (ИМТ) рассматриваются в качестве ключевых факторов риска развития предиабета. Согласно данным исследования NHANES (2011–2012), распространенность этого состояния, определяемого по отклонениям в уровнях глюкозы плазмы натощак, HbA1c или двухчасовой гликемии в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), составила 28,2% в возрастной группе 20–44 года и достигла 49,5% среди лиц старше 65 лет [13]. Эпидемиологические данные демонстрируют значительное возрастание частоты ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) у пациентов с избыточной массой тела или ожирением по сравнению с популяцией с нормальным ИМТ. Так, метаболические нарушения углеводного обмена выявляются более чем у 80% лиц с этими факторами риска [13]. В совокупности с дополнительными факторами, включающими не только сопутствующую патологию, но и отягощенный семейный анамнез, образ жизни и/или принадлежность к определенным этническим группам, вероятность формирования нарушений углеводного обмена значительно повышается (табл. 1).

Таким образом, согласно актуальным клиническим рекомендациям, проведение скрининга на наличие РНУО рекомендуется у пациентов в возрасте старше 35 лет с избыточной массой тела или ожирением и с на-

личием как минимум одного дополнительного фактора риска [12].

Патогенетическая взаимосвязь между предиабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Одним из важнейших звеньев патогенеза целого ряда метаболических и гемодинамических нарушений является инсулинорезистентность (ИР), которая характеризуется неадекватной реакцией инсулин-зависимых клеток на действие инсулина в жировой ткани, печени, эндотелии и мышечной ткани (рис. 1).

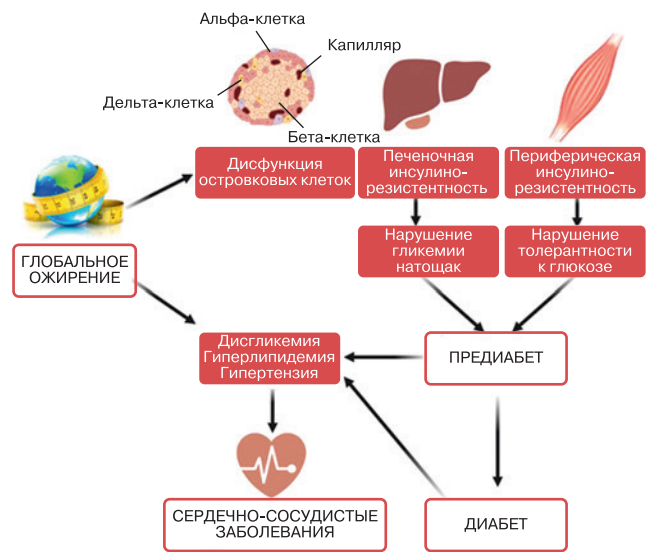


Рисунок 1. Патогенетическая взаимосвязь нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний. Адаптировано из [14].

Хотя ИР может включать широкий спектр нарушений в действии инсулина, в клинической практике данный термин преимущественно используется для описания снижения способности этого гормона регулировать метаболизм глюкозы, что в конечном итоге приводит к развитию гипергликемии. Современные исследования подтверждают, что предиабет, даже в отсутствие манифестации СД2, выступает независимым фактором риска развития ССЗ за счет сложных патофизиологических механизмов, включающих эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление, гиперкоагуляцию и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [11, 14].

Таблица 1. Дополнительные факторы риска развития сахарного диабета*

Отягощенный семейный анамнез (сахарный диабет у родителей, братьев/сестер)	Высокий уровень триглицеридов (>2,82 ммоль/л), низкий уровень липопротеидов высокой плотности (<0,9 ммоль/л)
Принадлежность к определенным этническим группам	Черный акантоз, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников и иные состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью
Гестационный сахарный диабет в анамнезе (проведение скрининга как минимум раз в три года)	Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе
Низкий уровень физической активности	Артериальная гипертензия

Примечание: * – адаптировано из [12].

Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс

В условиях физиологической нормы инсулин играет ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы, усиливая ее захват чувствительными тканями, а также модулирует периферический кровоток посредством стимуляции синтеза оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках, что способствует физиологической вазодилатации. Однако при развитии гипергликемии и ИР происходит нарушение баланса NO-зависимых процессов. Активация NADPH-оксидазы на фоне ИР индуцирует избыточное образование супероксидных анионов (O₂), что приводит к оксидативному стрессу и снижению биодоступности NO [14]. Одновременно окисленные липопротеины низкой плотности (окс-ЛПНП), уровень которых у пациентов с предиабетом на 30% превышает показатели лиц с нормогликемией, стимулируют апоптоз эндотелиальных клеток и ускоряют формирование атеросклеротических бляшек (рис. 2). Эти изменения коррелируют с увеличением толщины

в эндотелии. Это усиливает экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1), способствуя миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство. Макрофаги M1-типа, доминирующие в условиях гипергликемии, секретируют матриксные металлопротеиназы (ММР-9), дестабилизирующие атеросклеротические бляшки [17].

Гиперкоагуляция и тромботические осложнения

При предиабете наблюдается повышение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) и фактора фон Виллебранда, что увеличивает риск венозных и артериальных тромбозов. Гипергликемия активирует тромбоциты через рецепторы P2Y₁₂ и усиливает их агрегацию за счет повышения внутриклеточного кальция [18]. Изменения количества тромбоцитов и их активации, а также качественные и/или количественные нарушения факторов свертывания крови и фибринолиза могут вызывать образование устойчивых к фибринолизу тромбов у пациентов с СД [19].

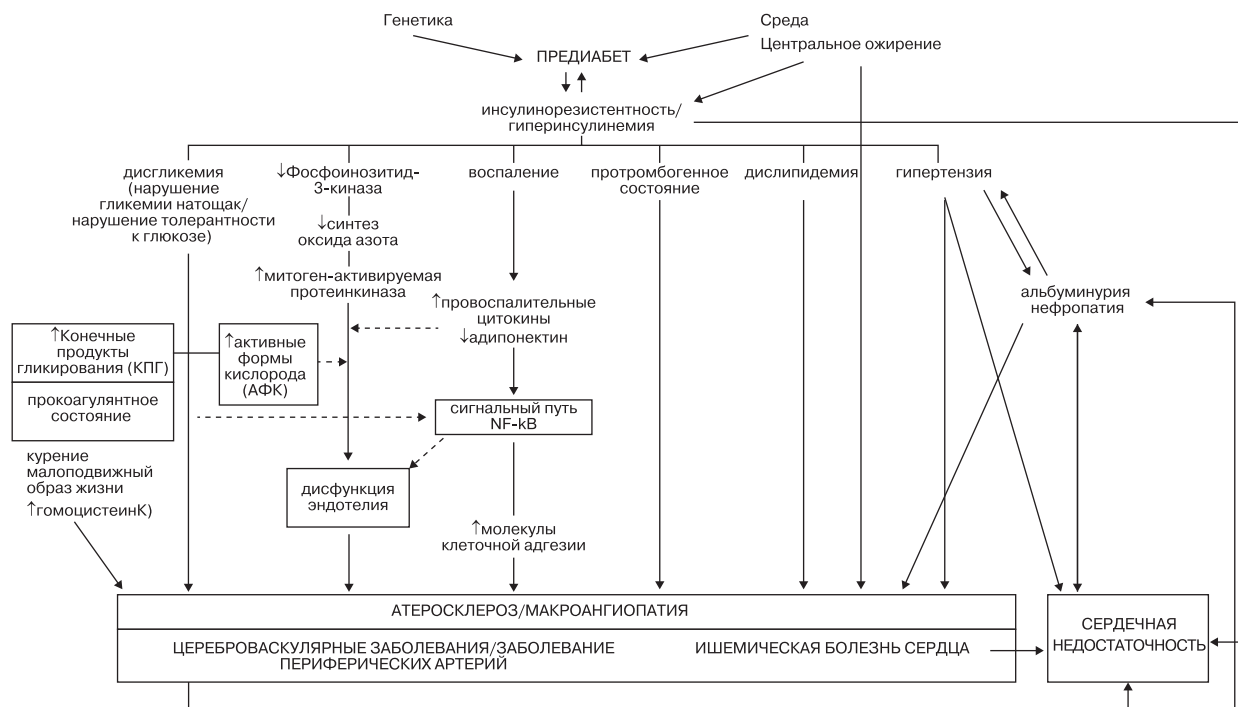


Рисунок 2. Механизм развития атеросклеротического поражения у пациентов с предиабетом. Адаптировано из [14].

комплекса интима-медиа сонных артерий, что подтверждает роль окс-ЛПНП в сосудистом ремоделировании [15]. Таким образом, ИР не только снижает NO-опосредованную вазодилатацию, но и обуславливает структурные нарушения эндотелия, формируя основу для эндотелиальной дисфункции и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [16].

Хроническое воспаление

Предиабет ассоциирован с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), которые активируют ядерный фактор каппа-В (NF-κB)

Артериальная гипертензия и активация РААС

ИР стимулирует симпатическую нервную систему и реабсорбцию натрия в почках, создавая условия для развития гипертензии. Ангиотензин II, ключевой компонент РААС, индуцирует вазоконстрикцию и фиброз миокарда. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, такие как эмпаглифлозин, показали способность снижать активность РААС, тем самым улучшая кардиоваскулярные исходы у пациентов с СД [20].

Метаболический синдром как интегрирующий фактор

Метаболический синдром (МС), включающий абдоминальное ожирение, дислипидемию и ИР, увеличи-

вает риск ССЗ в 2–3 раза. Новые данные подчеркивают роль висцерального жира как эндокринного органа, секретирующего адипокины (лептин, резистин), которые усиливают системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию [21].

Диагностика нарушений углеводного обмена

Для диагностики нарушений углеводного обмена используются три показателя: глюкоза венозной плазмы натощак, глюкоза в ходе ПГТТ с 75 г безводной глюкозы и HbA1c. Рекомендуемый диагностический порог уровня глюкозы для определения РНУО различается в существующих клинических рекомендациях (табл. 2).

Таблица 2. Основные критерии ранних нарушений углеводного обмена [1, 12]

Показатель	ADA	ВОЗ, РАЭ
Глюкоза плазмы натощак	5,5–6,9 ммоль/л	6,1–6,9 ммоль/л
Глюкоза через 2 ч после ПГТТ	7,8–11,0 ммоль/л	7,8–11,0 ммоль/л
HbA1c	5,7–6,4%	Н/д

Примечания: ADA – Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association); ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; HbA1c – гликированный гемоглобин; н/д – не определено.

Проведение ПГТТ имеет особую значимость как единственный метод, позволяющий выявить НТГ и/или манифестацию СД2. Тем не менее в рамках регламентированного планового диспансерного наблюдения населения он не применяется. Бесспорно, в сравнении с исследованием уровней глюкозы крови и HbA1c он обладает большей трудоемкостью, однако практикующему врачу первичного звена важно помнить о том, что оценки этих показателей нередко бывает недостаточно для полного анализа состояния углеводного обмена в группах риска.

Основные подходы к терапии

Основная цель лечения предиабета – предотвращение его прогрессирования в СД2 и минимизация риска сердечно-сосудистых осложнений. Данная стратегия базируется на сочетании немедикаментозных вмешательств и фармакотерапии, направленных на нормализацию метаболических параметров и улучшение функции сердечно-сосудистой системы [12]. Эффективность такого подхода подтверждается исследованиями, демонстрирующими снижение частоты кардиоваскулярных событий при ранней коррекции гликемических нарушений [22].

Модификация образа жизни

Ключевым элементом управления предиабетом остается модификация образа жизни. Доказано, что снижение массы тела на 5–10% в течение 6 мес. приводит к значительному уменьшению риска раз-

вития СД2, что связано с улучшением чувствительности тканей к инсулину и снижением висцерального ожирения. Регулярная физическая активность, включающая не менее 150 мин. аэробных упражнений умеренной интенсивности в неделю, способствует оптимизации углеводного обмена и укреплению сердечно-сосудистой системы. Важную роль играет коррекция питания с акцентом на сокращение потребления насыщенных жиров и быстроусваиваемых углеводов, что помогает стабилизировать постпрандиальную гликемию и липидный профиль. Эти меры не только замедляют прогрессирование предиабета, но и оказывают положительное влияние на эндотелиальную функцию, уменьшая риск развития атеросклероза [23].

Низкая приверженность пациентов с предиабетом к немедикаментозным методам лечения обусловлена низкой мотивацией. Так, одно из исследований больных с ожирением показало низкий уровень их мотивации к похудению. В общей сложности 20,5% опрошенных пациентов не верили, что им необходимо похудеть, несмотря на то, что на момент исследования у всех было диагностировано ожирение, а у 90% имелся МС. В общей сложности 67,5% респондентов сообщили, что у них нет достаточной мотивации для соблюдения программы по снижению веса. Более того, меньшая мотивация, как правило, отмечалась у лиц старшего возраста. При этом пациенты в большей степени были привержены медикаментозным методам лечения [24].

Медикаментозное лечение

Метформин

Метформин, лекарственное средство из группы бигуанидов, остается препаратом первой линии для пациентов с предиабетом, особенно при наличии ожирения или высокого сердечно-сосудистого риска. Его действие направлено на повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и подавление глюконеогенеза в печени. Согласно данным клинических исследований, прием метформина снижает риск трансформации предиабета в СД2 на 31%, что делает его важным инструментом вторичной профилактики [25]. Помимо гликемического контроля, препарат демонстрирует умеренный кардиопротекторный эффект, связанный с улучшением липидного профиля и снижением маркеров системного воспаления [25].

Препарат Субетта®

Препарат Субетта®, разработанный для коррекции метаболических нарушений, относится к отдельному классу биологических лекарственных средств, полученных с использованием градуальной технологии на основе аффинно очищенных антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и к эндотелиальной NO синтазе. Механизм действия препарата связан со снижением ИР, в том числе на уровне эндотелия, что достигается путем восстанов-

ления эндотелиальной функции вследствие усиления синтеза NO, а также с повышением чувствительности к инсулину соматических клеток. Клинические исследования подтверждают, что применение препарата Субетта® вызывает снижение уровня HbA1c и улучшение эндотелиальной функции, что особенно актуально для пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми нарушениями [26].

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (NCT03725033) у пациентов с НТГ 12-недельный курс применения препарата Субетта® привел к снижению уровня глюкозы через 2 ч в ходе ПГТТ на 2,05 ммоль/л ($p < 0,0001$), при этом 65,2% пациентов достигли нормогликемии [27]. При добавлении препарата Субетта® к основной терапии у пациентов с СД2 наблюдалось снижение уровня HbA1c в среднем на 0,64% за 12 нед. (от 0,4 до 1,1% в зависимости от исходного уровня) и восстановление микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии [28, 29]. Для сравнения: метформин в исследовании DPP снижал риск развития СД2 на 31% за 3 года, но демонстрировал меньшую сахароснижающую эффективность при НТГ, нежели при нарушении гликемии натощак (НГН) [25]. Субетта® показала преимущество перед метформином в коррекции постпрандиальной гипергликемии (1,9 и 0,2 ммоль/л соответственно) и достижении нормогликемии по данным ПГТТ (65,2 и у 35% соответственно), что критически важно для уменьшения кардиоваскулярного риска [27]. В то же время метформин более эффективно снижает уровень глю-

козы натощак, что делает его предпочтительным при НГН [25, 27]. Однако отсутствие прямых сравнительных исследований препарата Субетта® и метформина ограничивает возможность однозначных выводов, что требует дальнейших рандомизированных клинических испытаний.

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 занимают важное место в терапии пациентов с предиабетом и высоким сердечно-сосудистым риском. Эти препараты не только улучшают гликемический контроль за счет инсулинонезависимых механизмов, но и демонстрируют выраженный кардиопротекторный эффект, замедляя прогрессирование атеросклероза за счет противовоспалительного действия и снижения массы тела. Их применение особенно оправдано у пациентов с установленными ССЗ, когда польза от кардиопротекции превышает потенциальные риски [30].

Основные фармакологические характеристики препаратов, используемых у пациентов с РНУО, приведены в *таблице 3*.

Таким образом, Субетта® демонстрирует высокую эффективность в лечении НТГ, воздействуя на патогенетические механизмы ИР. В отношении метформина накоплено больше данных по сахароснижающему эффекту при НГН, однако он уступает препарату Субетта® в коррекции постпрандиальной гипергликемии. Комбинированный подход, учитывающий подтип предиабета, может оптимизировать профилактику СД2 у пациентов из групп риска.

Таблица 3. Сравнительная характеристика препаратов, используемых для коррекции нарушений углеводного обмена [26, 27]

Показатель	Субетта®	Метформин	арГПП-1
Механизм действия	Улучшение чувствительности к инсулину и нормализация функции эндотелия	Улучшение чувствительности тканей к инсулину, снижение печеночного глюконеогенеза	Стимуляция секреции инсулина, замедление опорожнения желудка, улучшение насыщения
Гликемический эффект	Снижение уровня глюкозы после нагрузки при НТГ	Снижение уровня глюкозы натощак и после еды	Улучшение контроля глюкозы, особенно после еды
Влияние на массу тела	Нейтральное или умеренное снижение	Нейтральный; при соблюдении диеты может способствовать снижению веса	Обычно приводит к снижению массы тела
Кардиопротекторный эффект	Умеренный эффект за счет улучшения метаболических показателей. Улучшает эндотелиальную функцию	Умеренный эффект за счет улучшения метаболических показателей	Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений за счет комплексного влияния
Побочные эффекты	Возможны аллергические реакции, индивидуальная непереносимость	Желудочно-кишечные расстройства, редко – лактацидоз, нарушение всасывания витамина B ₁₂	Тошнота, рвота, в редких случаях – риск панкреатита
Рекомендации по применению	Применяется у пациентов с НТГ и ИР, показан для профилактики СД2 у пациентов с предиабетом	Рекомендуется для профилактики СД2 у пациентов с предиабетом	Применяются для улучшения гликемического контроля и снижения сердечно-сосудистого риска

Примечания: арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ИР – инсулино-резистентность; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

Заключение

Преиабет является самостоятельным клиническим состоянием, сопровождающимся высоким риском развития СД2 и ССЗ. Ранняя диагностика, комплексная терапия (включающая коррекцию образа жизни и фармакотерапию) и междисциплинарный подход служат ключевыми мерами для снижения кардиометаболического риска при преиабете. Кроме

того, наличие ССЗ может способствовать ухудшению метаболических процессов, увеличивая вероятность развития преиабета, а сам преиабет усугубляет течение сердечно-сосудистых патологий. Дальнейшие исследования патофизиологических механизмов и персонализированный подход к ведению пациентов из групп риска обещают последующее совершенствование лечебных стратегий.

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2023; 26(2S): 1–231. doi:10.14341/DM13042.
- Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. с соавт. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и преиабетом. Евразийский кардиологический журнал. 2021; (2): 6–61. doi: 10.38109/2225-1685-2021-2-6-61.
- Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р. с соавт. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION. Сахарный диабет. 2020; 23(1): 4–11. doi: 10.14341/DM12286.
- Мкртумян А. М. Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена. Терапевтический архив. 2024; 96(4): 419–428. doi: 10.26442/00403660.2024.04.202709.
- Chianelli M, Armellini M, Carpentieri M et al. Obesity in prediabetic patients: Management of metabolic complications and strategies for prevention of overt diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2025; 25(1): 8–36. doi:10.2174/0118715303282327240507184902.
- Nanavaty D, Green R, Sanghvi A et al. Prediabetes is an incremental risk factor for adverse cardiac events: A nationwide analysis. *Atheroscler Plus*. 2023; 54: 22–26. doi: 10.1016/j.athplu.2023.08.002.
- Huang Y, Cai X, Mai W et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 355: i5953. doi: 10.1136/bmj.i5953.
- Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13): 1310–17. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.060
- Perreault L, Pan Q, Mather KJ et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: Results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2012; 379(9833): 2243–51. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60525-X.
- Yudkin JS, Montori VM. The epidemic of pre-diabetes: The medicine and the politics. *BMJ*. 2014; 349: g4485. doi: 10.1136/bmj.g4485.
- Cai X, Zhang Y, Li M et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: Updated meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care*. 2023; 46(Suppl_1): S19–S40. doi: 10.2337/dc23-S002.
- Liu C, Foti K, Grams ME et al. Trends in self-reported prediabetes and metformin use in the USA: NHANES 2005–2014. *J Gen Intern Med*. 2020; 35(1): 95–101. doi: 10.1007/s11606-019-05398-5.
- Neves JS, Newman C, Bostrom JA et al. Management of dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular risk in prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 190: 109980. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109980.
- Silveira THR, Silva FH, Hill WG et al. Targeting NADPH oxidase as an approach for diabetic bladder dysfunction. *Antioxidants*. 2024; 13(10): 1155. doi:10.3390/antiox13101155.
- Hill MA, Yang Y, Zhang L et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021; 119: 154766. doi:10.1016/j.metabol.2021.154766.
- Kong P, Cui ZY, Huang XF et al. Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1): 131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1): 121. doi:10.1186/s12933-018-0763-3.
- Li X, Weber NC, Cohn DM, et al. Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis. *J Clin Med*. 2021; 10(11): 2419. doi: 10.3390/jcm10112419.
- Marx N, Federici M, Schütt K et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023; 44(39): 4043–140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
- Cesaro A, De Michele G, Fimiani F et al. Visceral adipose tissue and residual cardiovascular risk: A pathological link and new therapeutic options. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1187735. doi: 10.3389/fcvm.2023.1187735.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic burden of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic review. *Value Health*. 2018; 21(7): 881–90. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.019.
- Inciardi RM, Claggett B, Gupta DK et al. Cardiac structure and function and diabetes-related risk of death or heart failure in older adults. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11(6): e022308. doi: 10.1161/JAHA.121.022308.
- Trujillo-Garrido N, Santi-Cano MJ. Motivation and limiting factors for adherence to weight loss interventions among patients with obesity in primary care. *Nutrients*. 2022; 14(14): 2928. doi: 10.3390/nu14142928.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
- Общая характеристика лекарственного препарата Субетта® [Электронный ресурс]. Портал Евразийского экономического союза. Доступ: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=675a989930dcf8c882a545ec&codeId=PMM.01> (дата обращения – 09.03.2025)
- Mkrtyunyan A, Ametov A, Demidova T et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta. *J Clin Med*. 2022; 11(5): 1390. doi:10.3390/jcm11051390.
- Мкртумян А.М., Воробьев С.В., Волкова А.П., Ворохобина Н.В. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Фарматека*. 2020; 27(12): 38–48. doi: 10.18565/pharmateca.2020.12.38-48.
- Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16(12): 8–14. doi:10.33978/2307-3586-2020-16-12-8-14.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Барсуков Илья Алексеевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; главный специалист по направлению «эндокринология» сети федеральных центров ГК МЕДСИ. ORCID: 0000-0002-1889-8555; Scopus Author ID: 57225446501; eLibrary SPIN: 7946-8566; e-mail: palantir@inbox.ru

Демина Анна Александровна – научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. ORCID: 0000-0002-7742-5782; Scopus Author ID: 58318134200; eLibrary SPIN: 2345-6369; e-mail: annagalitskova@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку

Рукопись получена 14.03.2025. Рецензия получена 11.04.2025. Принята к публикации 23.04.2025.

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

*Ilya A. Barsukov – MD, PhD, senior researcher at the Department of therapeutic endocrinology of Moscow Regional Research and Clinical Institute; chief specialist in the field of endocrinology of the network of JSC MEDSI Group of Companies. ORCID: 0000-0002-1889-8555; Scopus Author ID: 57225446501; eLibrary SPIN: 7946-8566; e-mail: palantir@inbox.ru

Anna A. Demina – MD, researcher at the Department of therapeutic endocrinology of Moscow Regional Research and Clinical Institute. ORCID: 0000-0002-7742-5782; Scopus Author ID: 58318134200; eLibrary SPIN: 2345-6369; e-mail: annagalitskova@gmail.com

*Corresponding author.

Received: 14.03.2025. Revision Received: 11.04.2025. Accepted: 23.04.2025.



Современное представление о фенотипах хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом

Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Очирова А.С.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2). В настоящее время, кроме классического фенотипа ХБП, известно о трех альтернативных фенотипах ХБП при СД, которые характеризуются регрессией альбуминурии или быстрым снижением СКФ, а также о «неальбуминурической» ХБП. Воспалительное и фиброзное поражение различных структур в почках при СД определяет множественность и непредсказуемость траекторий прогрессирования ХБП и не позволяет спрогнозировать финальный вариант ее течения. Кроме того, исследования показали, что риски развития патологий почек и сердечно-сосудистых заболеваний могут различаться в зависимости от фенотипа ХБП. Более глубокое понимание клинического течения ХБП при СД имеет решающее значение для улучшения стратификации рисков и обеспечения возможности раннего назначения препаратов, замедляющих прогрессирование ХБП, таких как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и селективных антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа, фенотипы хронической болезни почек, ингибиторы натрий глюкозного котранспортера 2 типа.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Очирова А.С. Современное представление о фенотипах хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 58–63. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-08



Current understanding of the phenotypes of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus

Demidova T.Yu., Teplova A.S., Ochirova A.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common complications of type 2 diabetes mellitus. Currently, in addition to the classic CKD phenotype, three alternative phenotypes of CKD in diabetes are known, which are characterized by regression of albuminuria, a rapid decrease in SCF or “non-albuminuric” CKD. Inflammatory and fibrotic lesions of various structures in the kidneys due to diabetes determine the multiplicity and unpredictability of the trajectories of CKD progression and do not allow predicting the final version of its course. In addition, cohort studies have shown that the risks of developing kidney disease and cardiovascular disease may vary depending on the CKD phenotype. A better understanding of the clinical course of CKD in diabetes mellitus is critical to improve risk stratification and enable early initiation of drugs that slow the progression of CKD, such as SGLT-2 inhibitors, RAAS inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists.

Key words: chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, phenotypes of chronic kidney disease, sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors.

For citation: Demidova T.Yu., Teplova A.S., Ochirova A.S. Current understanding of the phenotypes of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 58–63. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-08

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) — надзологическое понятие, которое определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 мес. и имеющее последствия для здоровья [1]. Одной из наиболее частых причин ХБП является сахарный диабет (СД). Так, согласно данным исследования Sui Z. et al., на долю диабетической нефропатии (ДН) приходится 27,1% всех случаев ХБП, что соответствует третьему месту по распространенности после хронического гломерулонефрита (36,8%) и гипертонического гломерулосклероза (28,5%) [2]. Частота встречаемости

ХБП среди пациентов с СД варьирует от 25 до 40%, и этот показатель неуклонно растет каждый год по мере увеличения распространенности диабета [3].

В настоящее время диагностика ХБП осуществляется на основании таких лабораторных показателей, как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия, с учетом снижения функции почек на протяжении 3 мес. и более. Особенности клинического течения заболевания, а именно отсутствие ярко выраженной симптоматики на стадиях 1–3 при невозможности регулярного скрининга, лежит в основе проблемы позднего выявления ХБП. Еще од-

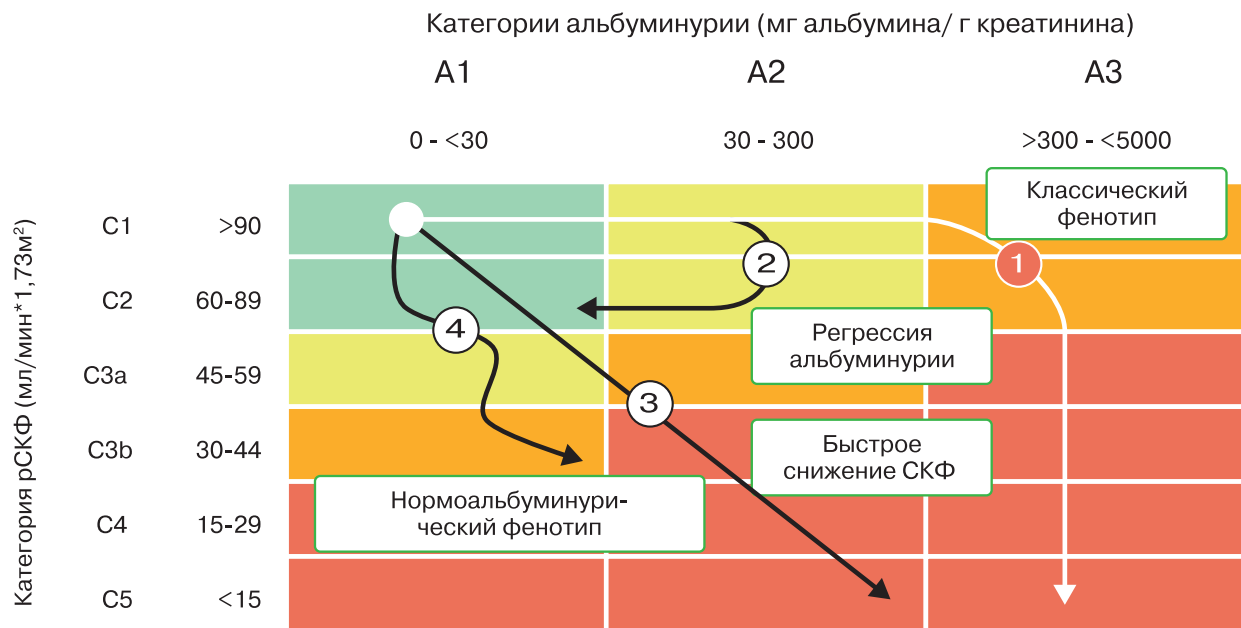


Рисунок 1. Схема траекторий прогрессирования хронической болезни почек на фоне сахарного диабета. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации. Адаптировано из [9].

ним аспектом, определяющим позднюю диагностику ХБП, является недостаточная распространенность оценки альбумин-креатининового соотношения в качестве раннего индикатора повреждения почек [4]. Современные возможности ранней диагностики и прогнозирования ХБП включают калькуляторы и прогностические модели [5, 6], позволяющие оценить риск развития заболевания на основе показателей, доступных для определения в рутинной клинической практике. Тем не менее большое количество случаев ХБП по-прежнему не диагностируются своевременно.

Без сомнений, ХБП снижает качество жизни пациентов и повышает риск развития других заболеваний и смерти. Особого внимания заслуживает взаимное влияние функции почек и сердечно-сосудистой системы. Известно, что более 50% пациентов с ХБП 4–5 стадии имеют кардиоваскулярные заболевания, и приблизительно 40–50% летальных исходов у них приходится именно на сердечно-сосудистые причины. При этом риск смерти от кардиоваскулярных причин у данных больных более чем в 5 раз превышает таковой у пациентов без почечной дисфункции [7]. Сочетание сердечной недостаточности, ХБП и СД 2 типа (СД2) ассоциировано с 4-кратным увеличением риска смерти от всех причин (относительный риск (ОР) 3,91; 95% доверительный интервал (ДИ): 3,02–5,07) и 3-кратным от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 3,14; 95% ДИ: 2,90–3,40) [6].

Патогенез поражения почек при СД2 представляет собой многофакторный процесс, главными звеньями которого выступают гемодинамические, метаболические нарушения, а также воспаление и фиброз. У больных с СД и ХБП по сравнению с пациентами, имеющими ХБП без СД, патологический вклад

каждого из факторов выражен в большей степени, причем особенно существенное негативное влияние оказывают метаболический и воспалительный факторы. В основе гемодинамических нарушений лежат системная гипертензия, внутриклубочковая гипертензия и гиперфильтрация. К факторам патогенеза метаболических нарушений относятся хроническая глюкозо- и липотоксичность как следствия гипергликемии, дислипидемии и ожирения. Основными причинами воспаления и фиброза являются хроническая гипергликемия и гиперактивация минералокортикоидных рецепторов на местном и системном уровнях [8].

Современное представление о фенотипах ХБП

Повреждение различных гломерулярных, тубулярных и интерстициальных структур в почках при СД определяет множественность путей прогрессирования ХБП, что не позволяет спрогнозировать финальный вариант ее течения. При этом воспалительные и фиброзные изменения различных структур нефрона, в том числе вследствие гиперактивации минералокортикоидных рецепторов, служат анатомической основой ХБП и характерны для любой траектории ее прогрессирования. Раннее воздействие на эти механизмы поражения почек является патогенетически обоснованным и имеет клиническую ценность с точки зрения замедления темпов снижения почечной функции и снижения сердечно-сосудистых рисков.

Различают четыре фенотипа (траектории) развития ХБП при СД (рис.): классический фенотип, регрессия альбуминурии, быстрое снижение СКФ и «неальбуминурический» фенотип [9].

Классический фенотип ХБП

Классический фенотип ХБП представляет собой наиболее частый вариант течения ХБП на фоне СД. Пациенты с классической траекторией ХБП могут иметь относительно высокие показатели СКФ по причине гиперфльтрации как адаптивной реакции на гибель нефронов. Со временем к клиническим проявлениям присоединяется персистирующая альбуминурия, которая является однонаправленным процессом, характеризующимся переходом от нормоальбуминурии (<30 мг/г) к микроальбуминурии (30–300 мг/г) и макроальбуминурии (>300 мг/г). Прогрессирование альбуминурии обычно сопровождается устойчивым снижением СКФ, что в конечном итоге приводит к терминальной почечной недостаточности. Ввиду сохранной или повышенной СКФ на начальных этапах поражения и в отсутствие оценки альбумин-креатининового соотношения ХБП у таких пациентов длительное время может оставаться недиагностированной [9].

Регрессия альбуминурии

У части пациентов с ХБП и СД2 альбуминурия не носит однонаправленный характер, т.е. имеет место ее регрессия. Предположительно особенности данного фенотипа ХБП объясняются своевременным применением нефропротективной терапии и устранением патогенетических факторов и факторов риска. Исследование Araki S. et al. показало, что среди пациентов с СД2 и микроальбуминурией, принимавших нефропротективную терапию в течение 6 лет наблюдения, у 51% отмечалось улучшение до нормоальбуминурии (уровень альбуминурии измерялся не реже 1 раза в год) [10]. Исследования, в которых изучалась связь между регрессией альбуминурии и риском развития почечных и сердечно-сосудистых исходов, принесли результаты, которые трудно однозначно интерпретировать. Так, в исследовании Yokoуama H. et al. в двух когортах пациентов с СД1 типа (СД1) и СД2 снижение альбуминурии в течение 4–5 лет было связано с благоприятными почечными исходами, сопоставимыми с нормоальбуминурией. Однако в исследовании DCCT/EDIC, в котором приняли участие 1141 человек с СД1, снижение микроальбуминурии до нормоальбуминурии в течение 4 лет не было ассоциировано с уменьшением риска почечных и сердечно-сосудистых событий [11]. Различия в результатах приведенных работ могут быть обусловлены исходными различиями характеристик между когортами, такими как длительность микроальбуминурии до исследований, а также использованием различной терапии.

Фенотип с быстрым снижением СКФ

В соответствии с рекомендациями KDIGO снижение СКФ ≥ 5 мл/мин/1,73 м² в год считается быстрым, что наблюдается у ряда пациентов с ХБП. В двух исследованиях Krolewski et al. исследовались пациенты с СД1 и СД2, у которых исходно отмеча-

лась нормальная функция почек (расчетная СКФ >60 мл/мин/1,73 м²). В результате у наблюдавшихся больных было выделено 3 траектории развития ХБП – медленное, умеренное и быстрое развитие. Данные исследований также продемонстрировали, что у пациентов с микроальбуминурией или макроальбуминурией на момент начала исследования значимое снижение функции почек развивалось чаще, чем у пациентов с нормоальбуминурией. Быстрое снижение функции почек наблюдалось у 3–5% пациентов с микроальбуминурией и у 7–21% с макроальбуминурией. У большинства пациентов с быстрым снижением функции почек в течение 10 лет развивалась терминальная почечная недостаточность, требующая диализа или трансплантации почки. В той же когорте пациентов, где СКФ снижалась медленнее всего, терминальная почечная недостаточность прогнозировалась через 20–40 лет. Авторы сделали выводы, что риск быстрого прогрессирования ХБП ассоциирован с величиной артериального давления (АД), уровнем гликемии и наличием специфических маркеров почечного повреждения, таких как фактор некроза опухоли-альфа [12]. Учитывая результаты этого наблюдения, уменьшения риска быстрого снижения СКФ можно достичь посредством мультифакторного подхода к лечению СД и сопутствующей патологии.

Неальбуминурический/непротеинурический фенотип

Феномен неальбуминурического/непротеинурического фенотипа ХБП заключается в прогрессивном снижении СКФ при отсутствии альбуминурии. Распространенность этого фенотипа ХБП у пациентов с СД1 составляет 20%, у пациентов с СД2 – 40% с учетом исключения таких состояний, как острое повреждение почек, стеноз почечной артерии или сопутствующих недиабетических заболеваний почек, подтвержденных биопсией. Известно, что к факторам, связанным с этим фенотипом, относятся женский пол, гипертония, курение, отсутствие диабетической ретинопатии и использование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Клиническим маркером данного фенотипа ХБП может служить отсутствие ретинопатии, которая так же, как и нефропатия, является микрососудистым осложнением СД. В исследовании RIACE лишь у 10% пациентов с нормоальбуминурией и снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлялась ретинопатия, в то время как среди пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и микро- или макроальбуминурией аналогичный показатель составил 22% [13]. Исследование Yamanouchi M. et al. показало, что у лиц с неальбуминурической ХБП отмечается более медленное снижение СКФ относительно пациентов с альбуминурией. Однако высокие риски терминальной почечной недостаточности у таких пациентов также сохраняются и возрастают при наличии сопутствующих сер-

Таблица. Клинико-патологические факторы, ассоциированные с различными фенотипами хронической болезни почек*

Ассоциированные факторы	Фенотипы хронической болезни почек				
	Классический фенотип		Регрессия альбуминурии	Быстрое снижение СКФ	Неальбуминурический фенотип
	Снижение СКФ	Повышение альбуминурии			
Демографические факторы	Пожилой возраст; апополипротеин L1-восприимчивый генотип	Пожилой возраст; мужской пол	Нет данных	Пожилой возраст	Женский пол
Образ жизни	Ожирение	Ожирение; курение	Нет данных	Нет данных	Курение
Клинические факторы риска	АГ; гипергликемия; инсулинотерапия; альбуминурия	АГ; гипергликемия; длительный стаж СД; ГТГ; повышение ЛПВП	Нет данных	Повышение СКФ; повышение альбуминурии; АГ	АГ; отсутствие ДР; ингибиторы РААС
Патологические проявления	Экспансия мезангия и утолщение БМ клубочка; мезангиолизис; артериолосклероз; интерстициальный фиброз; тубулярная атрофия	Экспансия мезангия и утолщение БМ клубочка; уменьшение фенестрации эндотелиальных клеток; отслоение подоцитов от БМ и нарушения клубочково-канальцевой связи	Расширение мезангиального матрикса; гломерулярный склероз	Артериолярный гиалиноз; мезангиолизис; интерстициальный фиброз; тубулярная атрофия	Атипичные гломерулярные изменения; увеличение ширины БМ клубочка; тубуло-интерстициальное поражение
Прогностические биомаркеры	TNFR1 или TNFR2; TGFβ, BMP7; анти-EPOH антитела; хитиназа 3-подобный белок 1, FGF21 и др.	Класс белков протеома мочи СКД273	Нет данных	Плазменные и сывороточные биомаркеры (аполипопротеин A4, CD5, CD27 и KIM1 и др.)	Интерлейкин 17A; MIP 1α104
Воздействие	Физическая активность; контроль АД, липидного профиля; ингибиторы РААС; иНГЛТ-2; арГПП-1; AMP	Ограничение употребления соли; ингибиторы РААС; контроль гликемии; фенофибрат; статины; иНГЛТ-2; арГПП-1; иДПП-4; AMP	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Примечания: * – адаптировано из [9]. АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; AMP – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; БМ – базальная мембрана; ГТГ – гипертриглицеридемия; ДР – диабетическая ретинопатия; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий глюкозного котранспортера 2 типа; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; MIP – воспалительный белок макрофагов.

дечно-сосудистых осложнений СД [14]. Основные клинико-патологические факторы, ассоциированные с различными фенотипами ХБП, представлены в *таблице*.

Таким образом, принципиальное понимание концепции фенотипов ХБП лежит в основе персонализированного подхода к выявлению и лечению этого заболевания. Учитывая, что современная диагностика ХБП основана на лабораторных параметрах, наблюдаемых в динамике, необходимо принимать во внимание возможные особенности лабораторных проявлений различных вариантов ее течения.

Важный аспект диагностики ХБП – понимание патофизиологических основ снижения функции почек и осведомленность врачей о стадии гиперфильтрации как предикторе последующего развития альбуминурии

и прогрессивного снижения функции почек. Помимо этого, концепция фенотипов подчеркивает важность не только двукратной «поперечной», т.е. одномоментной оценки лабораторных параметров с промежутком в 3 мес., но и «продольного» наблюдения пациентов с ХБП в динамике для реализации индивидуализированного подхода к их ведению с учетом изменений альбуминурии и СКФ.

Кроме того, выявленные в ряде исследований факторы риска развития определенных фенотипов позволяют прогнозировать те или иные особенности течения ХБП и уделять особое внимание скринингу и профилактике этого заболевания. Современная нефропротективная терапия открывает новые возможности ранней профилактики и эффективного лечения ХБП всех фенотипов.

Новая эра в лечении ХБП при сахарном диабете

Появление ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) стало революцией в лечении СД2 и неотъемлемой частью замедления прогрессирования ХБП у пациентов с СД2 и без него. Основой нефропротективного действия иНГЛТ-2 служит их влияние на гемодинамическое звено патогенеза, а именно уменьшение внутриклубочковой гипертензии. Ингибирование НГЛТ-2 в S1 и S2 сегментах проксимальных канальцев почек приводит к возникновению глюкозурии и натрийуреза, активации macula densa и канальцево-клубочковой отрицательной обратной связи. В результате этого происходит сужение приносящей артериолы, снижение внутриклубочкового давления и уменьшение выраженности альбуминурии (ключевых факторов развития и прогрессирования ХБП). К влиянию на гемодинамические аспекты патогенеза ХБП можно отнести и снижение АД, которое достигается вследствие глюкозурии благодаря осмотическому диурезу, уменьшению внутрисосудистого объема, снижению пред- и постнагрузки на миокард. Помимо гемодинамического звена патогенеза, иНГЛТ-2 также оказывают воздействие на метаболическое звено [8]. К метаболическим составляющим нефропротективного эффекта можно отнести снижение глюкозо- и липотоксичности, реализуемое посредством снижения уровня гликемии из-за экскреции глюкозы с мочой, снижения массы тела преимущественно за счет висцерального жира вследствие потери калорий как результата глюкозурии и улучшения липидного профиля. Кроме того, прием иНГЛТ-2 ассоциирован с уменьшением воспаления, оксидативного стресса, улучшением сосудистой функции и урикозурией [15].

К настоящему времени выполнен ряд исследований, доказавших нефропротективные свойства иНГЛТ-2. Исследование DAPA-SKD включало 4304 больных ХБП (рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м², отношение альбумин/креатинин в моче 200–5000 мг/г) с СД2 или без него, получавших дапаглифлозин, средняя продолжительность наблюдения составила 2,4 года. Результаты исследования продемонстрировали значительное снижение риска развития основных неблагоприятных исходов, включавших стойкое снижение рСКФ $\geq 50\%$, развитие терминальной почечной недостаточности, почечную или сердечно-сосудистую смерть на 39%, риска развития сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности – на 29%. Уменьшение риска развития общей смертности составило 31%. Дапаглифлозин уменьшал темп снижения рСКФ ($-1,67 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина против $-3,59 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² в группе плацебо при разнице показателя между группами 1,92 мл/мин/1,73 м² в год) [16]. Кроме того, лечение дапаглифлозином вызвало значительное снижение уровня альбуминурии [17].

Исследование EMPA-KIDNEY (6609 пациентов, получавших эмпаглифлозин, с СКФ 20–45 мл/мин/1,73 м², с продолжительностью наблюдения 2 года) показало снижение относительного риска прогрессирования заболевания почек на 29% [18]. В исследовании CREDENCE (4401 пациент, получавший канаглифлозин, с рСКФ 30–90 мл/мин/1,73 м², длительность исследования – 2,62 года) первичный комбинированный исход (повышение вдвое сывороточного креатинина, терминальная почечная недостаточность и почечная или сердечно-сосудистая смерть) на 30% реже регистрировался в группе, получавшей канаглифлозин [19]. Целью исследования SCORED была оценка эффективности сотаглифлозина, двойного ингибитора НГЛТ-1 и НГЛТ-2, у пациентов с СД2 и ХБП с СКФ 25–60 мл/мин/1,73 м². Результатом этого исследования стало снижение комбинированной конечной точки на 29% в виде устойчивого уменьшения СКФ на 50% и более или развития терминальной почечной недостаточности [20].

Рандомизированное двойное слепое исследование DECLARE-TIMI 58 было разработано для оценки влияния дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2. Оно объединило 17 160 пациентов, включая 6974 больных с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и 10 186 пациентов с множественными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного из следующих факторов риска – дислипидемии, артериальной гипертензии, курения); медиана наблюдения равнялась 4,2 года. Средний показатель СКФ составил 85,2 мл/мин/1,73 м² (7% пациентов имели СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²). Применение дапаглифлозина ассоциировалось со снижением комбинированного почечного исхода на 24% (в виде снижения более чем на 40% СКФ, развития терминальной почечной недостаточности и смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин) [21].

К наиболее распространенным побочным эффектам, которые наблюдаются у пациентов, принимающих иНГЛТ-2, относятся инфекции мочевыводящих путей, что было подтверждено в исследованиях VERTIS CV и EMPEROR-PRESERVED. Это связано с длительной и устойчивой глюкозурией, вызванной иНГЛТ-2, и пренебрежением правилами личной гигиены, однако профилактика осложнений этого типа может успешно осуществляться с помощью предварительного консультирования пациентов по особенностям гигиены при применении данных препаратов. Помимо этого, в ряде исследований было отмечено повышение риска развития диабетического кетоацидоза на фоне приема иНГЛТ-2. В популяционном когортном исследовании, проведенном в Великобритании и Канаде, применение иНГЛТ-2 по сравнению с использованием ингибиторов дипептидилпептидазы-4 было связано с повышенным риском диабетическим

ческого кетоацидоза (2,03 против 0,75 на 1000 человеко-лет; ОР 2,85; 95% ДИ: 1,99–4,08), однако в контексте общей популяции эти цифры не могут считаться существенными и говорить об ограничениях к назначению препаратов данной группы пациентам с СД2 [22]. Таким образом, иНГЛТ-2 демонстрируют высокий профиль терапевтической эффективности и безопасности, что подтверждается рядом масштабных клинических исследований [23].

Заключение

Широкая распространенность ХБП у пациентов с СД не оставляет сомнений в необходимости тща-

тельного исследования этой патологии и повышения внимания к особенностям ее профилактики, своевременной диагностики и лечения. Современные исследования особенностей течения ХБП позволяют выделить фенотипы данного заболевания, ассоциированные с различием предрасполагающих факторов, спецификой лабораторных и клинических проявлений, скоростью прогрессирования. На сегодняшний день нет однозначного понимания возможностей персонализации терапии ХБП в зависимости от фенотипа, однако очевидно, что нефропротективные свойства иНГЛТ-2 эффективны в отношении любого из фенотипов этого заболевания.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
2. Sui Z, Wang J, Cabrera C et al. Aetiology of chronic kidney disease and risk factors for disease progression in Chinese subjects: A single-centre retrospective study in Beijing. *Nephrology (Carlton)*. 2020; 25(9): 714–22. doi: 10.1111/nep.13714.
3. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T et al. Diabetes management in chronic kidney disease: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022; 45(12): 3075–90. doi: 10.2337/dci22-0027.
4. Анциферов М.Б., Котенко О.Н., Кобалава Ж.Д. с соавт. Оценка распространенности хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования (КРЕДО). *Сахарный диабет*. 2024; 27(3): 204–213. doi: 10.14341/DM13146
5. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. с соавт. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.). *Сахарный диабет*. 2023; 26(5): 404–417. doi: 10.14341/DM13090
6. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Предсказательные модели высокого риска развития сердечной недостаточности, атеросклеротических заболеваний и ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 1(5): 6–13. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-01.
7. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Анциферов М.Б. Возможности ранней диагностики хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек у пациентов сахарным диабетом 2-го типа на госпитальном этапе. *Терапия*. 2023; 9(9): 16–28. doi: 10.18565/therapy.2023.9.16-28.
8. Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия. *Сахарный диабет*. 2022; 25(5): 492–498. doi: 10.14341/DM12944.
9. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M et al. Trajectories of kidney function in diabetes: A clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17(11): 740–50. doi: 10.1038/s41581-021-00462-y.
10. Araki S, Haneda M, Sugimoto T et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54(10): 2983–87. doi: 10.2337/diabetes.54.10.2983.
11. Yokoyama H, Araki S, Honjo J et al. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria. *Diabetes Care*. 2013; 36(10): 3227–33. doi: 10.2337/dc13-0281.
12. Krolewski A, Skupien J, Rossing P et al. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int*. 2017; 91(6): 1300–1311. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.046
13. Oshima M, Jun M, Ohkuma T et al.; ADVANCE Collaborative Group. The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study. *Diabetologia*. 2019; 62(11): 1988–97. doi: 10.1007/s00125-019-4948-4.
14. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J et al.; Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Japan Agency for Medical Research and Development. Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease: A propensity score-matched analysis of a nationwide, biopsy-based cohort study. *Diabetes Care*. 2019; 42(5): 891–902. doi: 10.2337/dc18-1320.
15. Леонова М.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: механизмы кардиоренальной защиты. *Consilium Medicum*. 2024; 26(4): 225–231. doi: 10.26442/20751753.2024.4.202763ю
16. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1436–46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
17. Jongs N, Greene T, Chertow GM et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: A prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(11): 755–66. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00243-6.
18. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(21): 2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
19. Nashar K, Khalil P. Clinical evaluation of dapagliflozin in the management of CKD: Focus on patient selection and clinical perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2022; 15: 289–308. doi: 10.2147/IJNRD.S234282.
20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4): 347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
21. Patoulias D, Manafis A, Mitas C et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis: from pathophysiology to clinical practice. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2018; 18(2): 139–46. doi: 10.2174/1871529X18666180206123149.
22. Lioudaki E, Joslin JR, Trachanatz E, Androulakis E. The role of sodium-glucose co-transporter (SGLT)-2 inhibitors in heart failure management and implications for the kidneys. *Rev Cardiovasc Med*. 2022; 23(3): 82. doi: 10.31083/j.rcm2303082.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Теплова Анна Сергеевна** — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail anna_kochina@mail.ru

Очирова Аяна Станиславовна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0009-0004-5242-2181; e-mail: ayana0599@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 22.02.2025. **Рецензия получена** 20.03.2025. **Принята к публикации** 31.03.2025.

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

Tatiana Y. Demidova — MD, professor, head of the Department of endocrinology, Institute of clinical medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Anna S. Teplova** — MD, assistant at the Department of endocrinology, Institute of clinical medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail anna_kochina@mail.ru

Ayana S. Ochirova — resident of the Department of endocrinology, Institute of clinical medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0004-5242-2181; e-mail: ayana0599@mail.ru

*Corresponding author.

Received: 22.02.2025. **Revision Received:** 20.03.2025. **Accepted:** 31.03.2025.



Использование флеш-мониторинга глюкозы как инструмента достижения компенсации углеводного обмена у пациента с сахарным диабетом 2 типа

Титова В.В.¹, Яновская Е.А.², Яновская М.Е.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль

В последние годы наблюдается значительный прогресс в технологиях мониторинга уровня глюкозы в крови, которые позволяют пациентам с сахарным диабетом 2 типа (СД2) более точно контролировать этот параметр и быстро реагировать на изменения. Применение новых технологий при СД2, включая флеш-мониторинг гликемии (ФМГ), помогает подобрать подходящую конкретному пациенту сахароснижающую терапию, а также мотивировать его к изменению образа жизни. В представленном клиническом случае пациент с СД2 получал базисно-болюсную инсулинотерапию, однако на ее фоне компенсация углеводного обмена достигнута не была. Для оценки причин гипергликемии, подбора и оптимизации сахароснижающей терапии, а также мотивации к лечению ему была установлена система ФМГ. На фоне мониторинга пациент начал рассчитывать дозу инсулина ультракороткого действия с учетом потребляемых хлебных единиц, изменил рацион питания, что позволило ему в кратчайшие сроки достигнуть целевых значений глюкозы, после чего инсулин ультракороткого действия был отменен, и к терапии добавлен метформин. Таким образом, улучшение приверженности к терапии и изменение образа жизни при проведении ФМГ помогли пациенту достичь компенсации СД2. Это клиническое наблюдение демонстрирует важность применения современных технологий мониторинга глюкозы, а также сочетания различных методов лечения для достижения целевых значений уровня глюкозы в крови пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, флеш-мониторинг гликемии, Freestyle Libre, время в целевом диапазоне, вариабельность гликемии, сахароснижающая терапия.

Для цитирования: Титова В.В., Яновская Е.А., Яновская М.Е. Использование флеш-мониторинга глюкозы как инструмента достижения компенсации углеводного обмена у пациента с сахарным диабетом 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 64–74. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-09



Using flash glucose monitoring as a tool to achieve compensation of carbohydrate metabolism in a patient with type 2 diabetes mellitus

Titova V.V.¹, Yanovskaya E.A.², Yanovskaya M.E.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

In recent years, significant progress has been made in glucose monitoring technologies, which allow patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) to more accurately monitor glucose levels and respond quickly to changes. The use of new technologies in the treatment of T2DM, including flash monitoring of glycemia (FMG), helps to select the appropriate hypoglycemic therapy for a particular patient, as well as motivate them to lifestyle changes. In the presented clinical case, a patient with T2DM received basic bolus insulin therapy, however, against its background, compensation for carbohydrate metabolism was not achieved. To assess the causes of hyperglycemia, select and optimize hypoglycemic therapy, as well as motivate the patient to treat diabetes, an FMG system was installed for the patient. Against the background of monitoring, the patient began to calculate the dose of ultrashort-acting insulin, taking into account the bread units consumed, changed his diet, which allowed him to reach the target glucose values as soon as possible, after which the ultrashort-acting insulin was discontinued and metformin was added to therapy. Thus, the patient's commitment to therapy and lifestyle changes during FMG helped to achieve compensation for T2DM. This clinical case demonstrates the importance of using modern glucose monitoring technologies, as well as a combination of various treatment methods to achieve target blood glucose levels in patients with T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, flash monitoring of glycemia, Freestyle Libre, time in the target range, glycemic variability, hypoglycemic therapy.

For citation: Titova V.V., Yanovskaya E.A., Yanovskaya M.E. Using flash glucose monitoring as a tool to achieve compensation of carbohydrate metabolism in a patient with type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 64–74. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-09

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и может приводить к серьезным осложнениям, включая поражение сердечно-сосудистой системы, почек, глаз, нервной системы и других органов [1]. Согласно отчету Международной федерации диабета (IDF) на 2021 г., более 537 млн взрослых в мире живут с диабетом, причем более 90% из них страдают от СД2. Кроме того, IDF предполагает, что число людей с диабетом достигнет 783 млн к 2045 г. [2].

В России, по данным Российской ассоциации эндокринологов, число людей с диабетом достигает 5–6 млн, при этом более 90% случаев приходится на СД2 [3]. Также следует отметить, что распространенность СД2 в нашей стране и за рубежом продолжает расти, что обусловлено рядом факторов, включая увеличение числа людей с ожирением, сидячий образ жизни, неправильное питание и др. [2]. Учитывая масштабы проблемы и ее негативное воздействие на здоровье, профилактика, диагностика и лечение СД2 остаются важными задачами медицины и общества в целом.

Самоконтроль уровня глюкозы в крови является хорошо зарекомендовавшим себя подходом к ежедневному контролю гликемии у лиц с диабетом, в том числе с СД2 [4, 5]. В последние годы системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) все чаще используются в качестве дополнения к самоконтролю у пациентов, получающих инсулинотерапию [6, 7]. Флеш-мониторинг гликемии (ФМГ) относится к современным и эффективным методам НМГ у пациентов с диабетом. Особенно важно использование ФМГ для пациентов с декомпенсированным углеводным обменом, когда уровень глюкозы в крови значительно повышен и требуется более точный контроль.

ФМГ позволяет пациентам отслеживать уровень глюкозы в реальном времени и быстро реагировать на его изменения. Это дает возможность своевременно корректировать дозы инсулина или других сахароснижающих препаратов, а также правильно планировать рацион питания и физическую активность.

ФМГ также помогает снизить риск развития серьезных осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия и нейропатия, с помощью более строгого контроля глюкозы. У пациентов СД2, получающих инсулинотерапию, основные данные об эффективности были получены в ходе 6-месячного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) REPLACE и последующего 6-месячного наблюдения [8, 9]. По сравнению с самоконтролем глюкозы флеш-система значительно сократила время, проведенное пациентам в состоянии гипогликемии, и частоту гипогликемических событий, хотя

существенных изменений уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и не наблюдалось. Последующие РКИ и обзорные исследования в реальной практике с тех пор показали, что ФМГ значительно снижает уровень HbA1c по сравнению с исходным [10, 11]. Исследования в клинической практике пациентов как с диабетом 1 типа, так и СД2 также подтвердили, что ФМГ улучшает гликемический контроль [12, 13]. Более высокая (по сравнению с более низкой) частота сканирования была связана со значительно большим снижением уровня HbA1c и значительным улучшением других показателей, таких как время, проведенное в состоянии гипогликемии, время в состоянии гипергликемии, и время в целевом диапазоне. У пациентов с СД2, получающих инсулин ультракороткого или короткого действия, применение ФМГ глюкозы значительно снизило частоту острых осложнений заболевания и госпитализации по любой причине [14].

Подсчет хлебных единиц (ХЕ) служит важной частью базисно-болюсной инсулинотерапии при СД2. Подсчет ХЕ позволяет пациентам точно определить количество углеводов, содержащихся в пище, и рассчитать соответствующую дозу инсулина для компенсации этого углеводного приема. ФМГ, в свою очередь, является эффективным инструментом для оценки эффективности инсулинотерапии и установления оптимальной дозы инсулина. Благодаря возможности мониторить уровень глюкозы в крови в реальном времени, ФМГ позволяет пациентам быстро реагировать на изменения уровня глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина, чтобы поддерживать целевые значения глюкозы.

Описание клинического случая

Пациент С., 55 лет, в январе 2021 г. обратился к эндокринологу с жалобами на сухость во рту, жажду, периодическое повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст.

Анамнез: С. болен СД2 в течение 3 лет. Уровень гликемии в течение дня по данным самоконтроля с использованием глюкометра составляет от 15 до 20 ммоль/л в течение последних 2–3 мес. С момента постановки диагноза пациент находился на базисно-болюсной инсулинотерапии: инсулин лизпро в фиксированной дозе по 8 ЕД перед основными приемами пищи (ХЕ не считает), инсулин гларгин 300 ЕД/мл 24 ЕД на ночь.

Результаты объективного осмотра по органам и системам — без клинически значимых отклонений. Индекс массы тела 30,9 кг/м². **По данным лабораторного исследования** клинически значимых отклонений не выявлено. Уровень HbA1c 8,5%. **При осмотре офтальмологом** данных в пользу диабетической ретинопатии не получено. Гликемический профиль пациента за последние дни перед посещением врача представлен в *таблице 1*.

Таблица 1. Гликемический профиль (ммоль/л) наблюдавшегося пациента

Дата	Перед завтраком	Через 2 ч после еды	Перед обедом	Через 2 ч после еды	Перед ужином	Через 2 ч после еды	На ночь	03:00
15.01	15,6	14,5	13	16,2	12,9	-	15,1	-
16.01	14,7	11,5	17	-	14,2	-	16,8	-
17.01	18,2	20,1	-	16,8	-	14,7	-	-
18.01	16,1	15,8	17,2	14,3	-	16,7	19,2	-
19.01	12,2	14,7	-	-	-	15,2	14,8	-

Неделя № 1

С целью подбора сахароснижающей терапии и компенсации углеводного обмена пациенту была установлена система ФМГ. Также было проведено обучение пациента подсчету углеводов по системе ХЕ и расчету

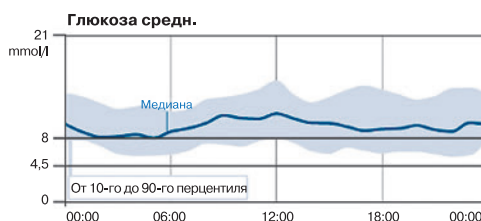
дозы инсулина с учетом углеводного коэффициента и коэффициента чувствительности к инсулину. На 8-й день мониторинрования был проведен анализ полученных данных (рис. 1–4), пациенту даны рекомендации по коррекции терапии и образа жизни.

Глюкоза

Оценка A1c 7,7% или 61 mmol/mol

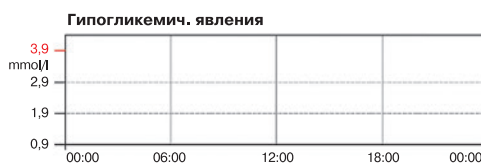
СРЕДН. УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ **9,7** mmol/l

% выше целевого диапазона	71 %
% в пределах целевого диапазона	29 %
% ниже целевого диапазона	0 %



ГИПОГЛИКЕМИЧ. ЯВЛЕНИЯ **0**

Средняя длит. **0** Мин



Использование датчика

ДААННЫЕ ДАТЧИКА ПРИНЯТЫ **97 %**

Ежедн. скан. **24**



Зарег.углев.

СУТОЧН. УГЛЕВ. **119** граммов в день

Зарег. инсулин

Инсулин быстрого действия	10,3	единиц в день
Инсулин длит. действия	13,5	единиц в день

СУММАРНАЯ СУТ. ДОЗА ИНС. **23,8** единиц в день

Рисунок 1. Сводные данные флеш-мониторирования гликемии (8 дней: 15.01–22.01.2021)

Оценка A1c 7,7% или 61 mmol/mol

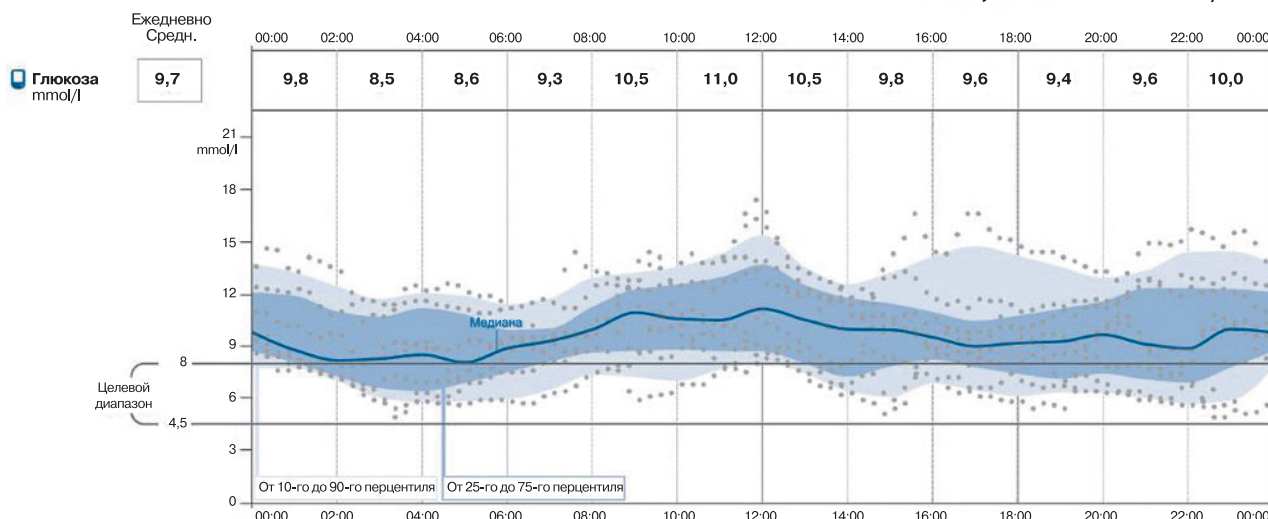


Рисунок 2. Вариабельность гликемии по данным флеш-мониторирования гликемии (8 дней: 15.01–22.01.2021). Светло-голубой диапазон – интердецильный диапазон (IDR), темно-голубой диапазон – интерквартильный диапазон (IQR)

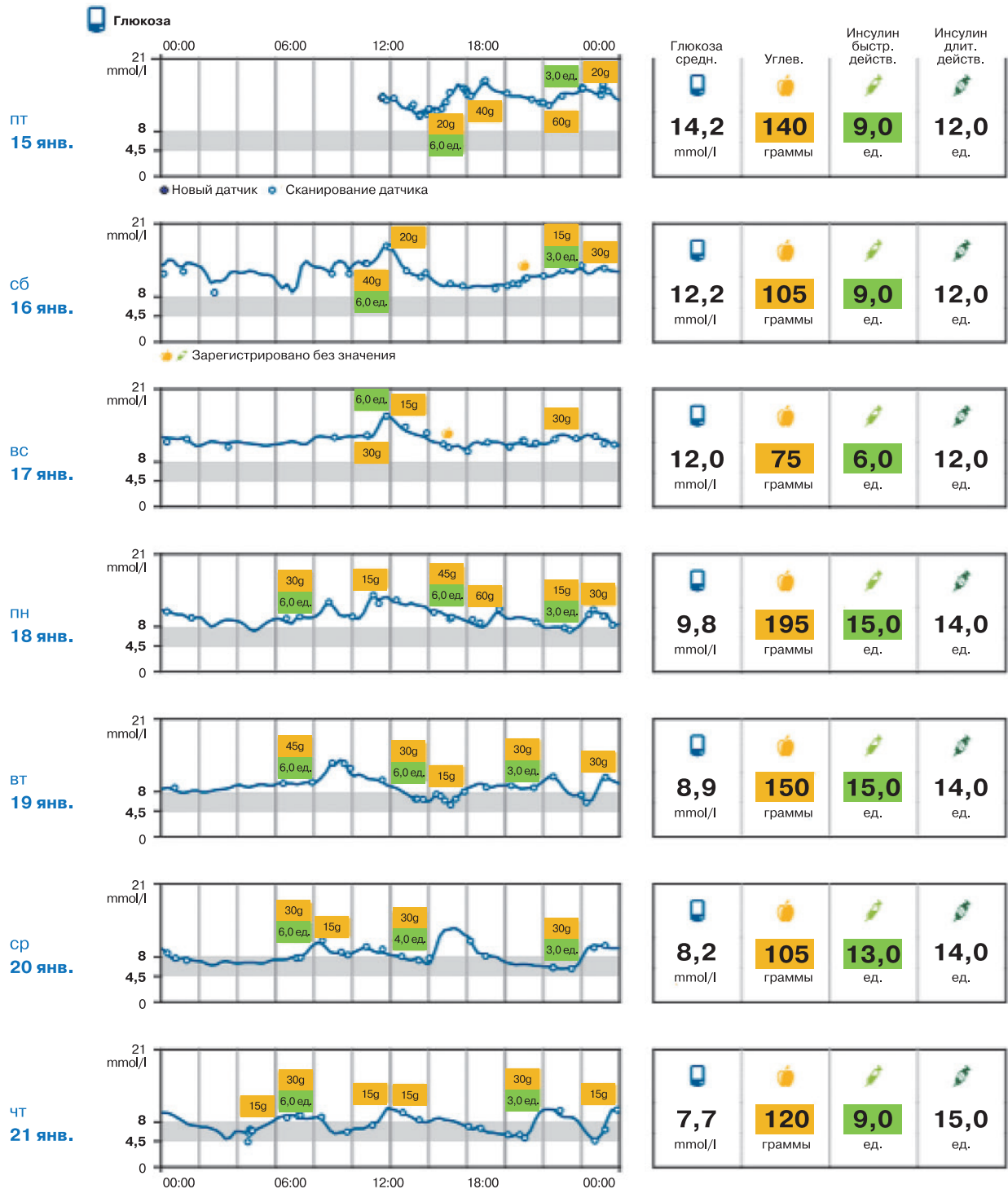


Рисунок 3. Ежедневная (январь) сводка уровня гликемии в течение дня

Интерпретация данных ФМГ за первые 8 дней (15.01–22.01.2021) выполнялась в соответствии с алгоритмом, включающим 5 шагов.

Шаг 1. Качество данных: удовлетворительное, так как измерения проводились регулярно (данные датчика 97%), ежедневно проводилось не менее 24 сканирований.

Шаг 2. Целевой диапазон и время в целевом диапазоне. В нашем случае был выбран более строгий целевой диапазон – 4,5–8 ммоль/л, который соответ-

ствует новому целевому параметру – время в узком диапазоне, time in tight range (TITR) в диапазоне от 3,9 ммоль/л до 7,8 ммоль/л, что соответствует показателям гликемии здоровых людей. TITR отличается от стандартного времени в целевом диапазоне, time in range (TIR), которое включает более широкий диапазон от 3,9 до 10 ммоль/л. Время нахождения в целевом диапазоне – 29%, при норме нахождения в узком диапазоне более 50%. Выше целевого диапазона – 71%, ниже – 0%. В связи с нахождением пациента выше

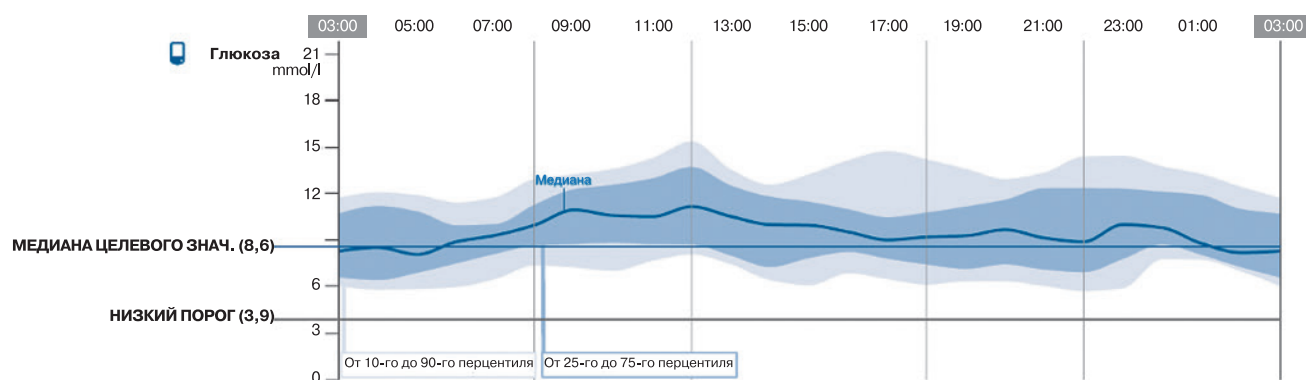


Рисунок 4. Стабильность гликемического профиля по данным флэш-мониторирования гликемии (22.01–29.01.2021)

целевого диапазона в течение большей части времени. Учитывая стойкую постпрандиальную гипергликемию, связанную с неправильными дозами инсулина ультракороткого действия перед приемами пищи, было проведено обучение пациента подсчету углеводов в потребляемой пище по системе ХЕ и подбор углеводного коэффициента для точного расчета необходимой дозы болюсного инсулина.

Шаг 3. Гипогликемия: частота – 0 гипогликемических явлений за 8 дней мониторинга гликемии.

Шаг 4. Вариабельность: отмечается высокая вариабельность – широкий IDR диапазон преимущественно в утренние и вечерние часы, что может свидетельствовать об избыточном потреблении углеводов, неправильным подборе доз инсулина, а также несоблюдении отсрочки приема пищи после введения инсулина ультракороткого действия в течение 15 минут. Пациенту были даны соответствующие рекомендации по учету ХЕ и углеводного коэффициента для расчета дозы инсулина ультракороткого действия и времени приема пищи после инъекции.

Шаг 5. Стабильность: график нельзя оценить, как стабильный, поскольку по данным ФМГ, пациент находился в целевом диапазоне всего 29% времени (менее 70%), несмотря на отсутствие гипогликемических реакций за 8 дней контроля.

После установки системы непрерывного мониторинга гликемии пациент был более подробно обучен подсчету хлебных единиц, подбору дозы короткого инсулина по ХЕ. Была снижена доза инсулина длительного действия на ночь, а также короткого инсулина на прием пищи.

С пациентом была проведена длительная беседа о правилах здорового питания, подсчете хлебных единиц, а также о том, что необходимо самостоятельно правильно рассчитывать необходимую дозу инсулина на каждый прием пищи, ориентироваться в составе потребляемой пищи (калории, белки, жиры, углеводы). Нарушение диеты отражается на графике непрерывного мониторинга гликемии крови нахождением выше целевого диапазона в 71% времени.

Неделя № 2

Далее был выполнен повторный анализ данных ФМГ на фоне коррекции терапии, результаты которого приведены на *рисунках 5–8*.

После коррекции инсулинотерапии была продолжена оценка контроля гликемии по данным ФМГ. Была проведена повторная интерпретация данных ФМГ за 8 дней (22.01–29.01.2021).

Шаг 1. Качество данных: удовлетворительное, так как измерения проводились регулярно (данные датчика 96%), ежедневно проводилось не менее 20 сканирований.

Шаг 2. Целевой диапазон и время в целевом диапазоне: Целевой диапазон 4,5–8 ммоль/л. Время нахождения в целевом диапазоне – 88%. Выше целевого диапазона – 11%, ниже – 1%. Отмечается существенная динамика в нормализации гликемии, достижение более чем достаточного времени пребывания в строгом целевом диапазоне, что говорит о высокой комплаентности пациента к лечению и правильным подбором углеводного коэффициента и подсчету углеводов, чему безусловно способствовала визуальная оценка динамики гликемии по данным непрерывного мониторинга.

Шаг 3. Гипогликемия: частота – 0 гипогликемических явлений за 8 дней мониторинга гликемии.

Шаг 4. Вариабельность: отмечается низкая вариабельность – ровный IDR диапазон на протяжении всего дня, что подтверждено временем нахождения в целевом диапазоне (88%). В сравнении с первой неделей, отмечается существенное снижение вариабельности глюкозы, связанное с отсутствием постпрандиальных скачков гипергликемии при правильно рассчитанных дозах ультракороткого инсулина.

Шаг 5. Стабильность: график можно оценить как стабильный, поскольку, по данным ФМГ, пациент находился в целевом диапазоне гликемии 88% времени (более 70%). Гипогликемические реакции отсутствовали, как и на неделе № 1.

С середины января 2021 г., учитывая наличие мониторинга, пациент самостоятельно регулярно контролировал уровень гликемии крови, и в первую же неделю он снизился до целевых значений. Также это

Глюкоза

Оценка A1c **5,7%** или **39 mmol/mol**

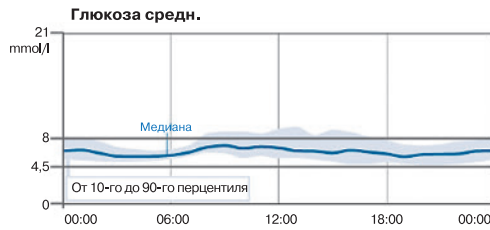
Зарег.углев.

СРЕДН.УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ	6,5 mmol/l
% выше целевого диапазона	11 %
% в пределах целевого диапазона	88 %
% ниже целевого диапазона	1 %

ГИПОГЛИКЕМИЧ. ЯВЛЕНИЯ	0
Средняя длит.	0 Мин

Использование датчика

ДАННЫЕ ДАТЧИКА ПРИНЯТЫ	96 %
Ежедн. скан.	20



СУТОЧН. УГЛЕВ. 103 граммов в день

Зарег. инсулин

Инсулин быстрого действия	12,8	единиц в день
Инсулин длит. действия	13,1	единиц в день

СУММАРНАЯ СУТ. ДОЗА ИНС. 25,9 единиц в день



Рисунок 5. Сводные данные флэш-мониторирования гликемии (8 дней: 22.01–29.01.2021)

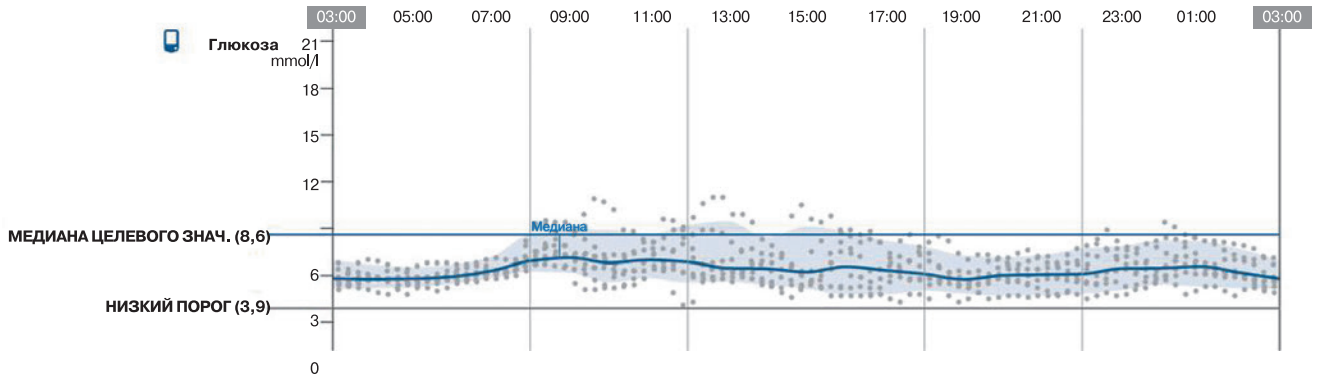


Рисунок 6. Стабильность гликемического профиля по данным флэш-мониторирования гликемии (8 дней: 22.01–29.01.2021)

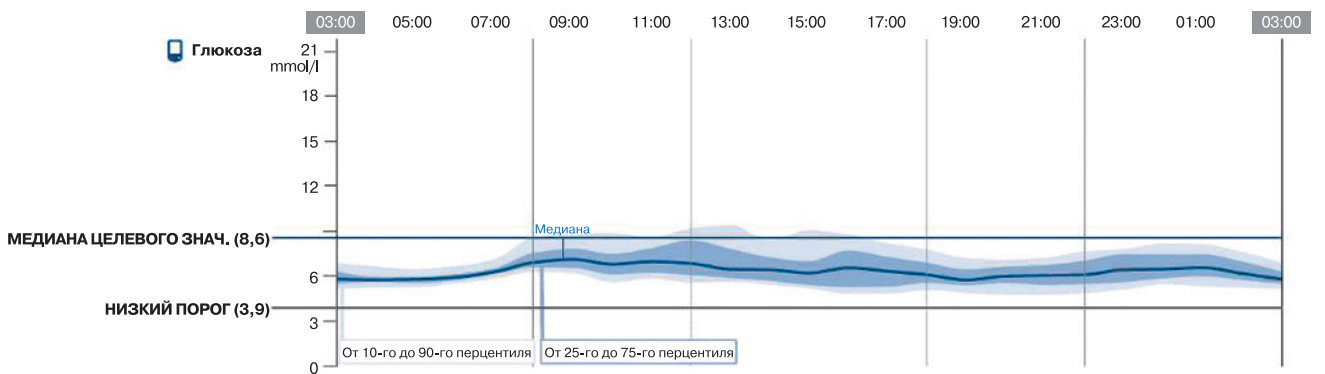


Рисунок 7. Особенности гликемического профиля по данным флэш-мониторирования гликемии (8 дней: 22.01–29.01.2021)



Рисунок 8. Ежедневная (январь) сводка уровня гликемии в течение дня (8 дней)

прослеживается на графике непрерывного мониторинга гликемии крови, где пациент находился в целевом диапазоне уже 88% времени, что было на 59% дольше в сравнении с предыдущей неделей (15.01–22.01.2021). Очевидно, это связано и с тем, что пациент начал придерживаться диетического питания и рассчитывать дозу инсулина с учетом количества потребляемых углеводов.

После достижения стабильных целевых значений гликемии крови с середины февраля 2021 г. инсулин

ультракороткого действия был отменен, назначен метформин 1000 мг 2 раза в день, доза базального инсулина гларгин 300 ЕД/мл постепенно снижалась и достигла 8 ЕД в сутки. За время лечения пациент похудел на 15 кг благодаря соблюдению диетических рекомендаций.

Показатели уровня гликемии крови у наблюдавшегося пациента по данным непрерывного мониторинга глюкозы крови после отмены короткого инсулина и назначенной терапии (метфор-

Глюкоза

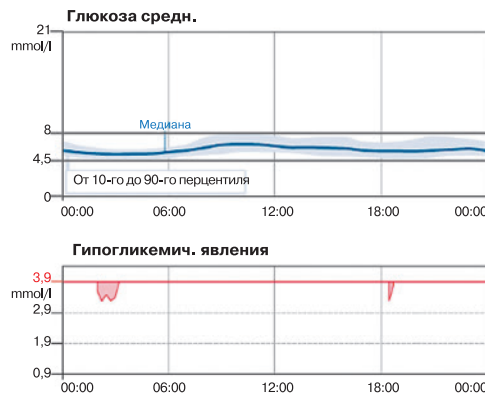
Оценка A1c 5,4% или 36 mmol/mol

СРЕДН. УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ	6,0 mmol/l
% выше целевого диапазона	4 %
% в пределах целевого диапазона	94 %
% ниже целевого диапазона	2 %

ГИПОГЛИКЕМИЧ. ЯВЛЕНИЯ	2
Средняя длит.	68 Мин

Использование датчика

ДААННЫЕ ДАТЧИКА ПРИНЯТЫ	87 %
Ежедн. скан.	22



Зарег.углев.

СУТОЧН. УГЛЕВ. **48** граммов в день

Зарег. инсулин

Инсулин быстрого действия	7,5 единиц в день
Инсулин длит. действия	13,5 единиц в день

СУММАРНАЯ СУТ. ДОЗА ИНС. **21,0** единиц в день

Рисунок 9. Сводные данные флеш-мониторирования гликемии (63 дня).

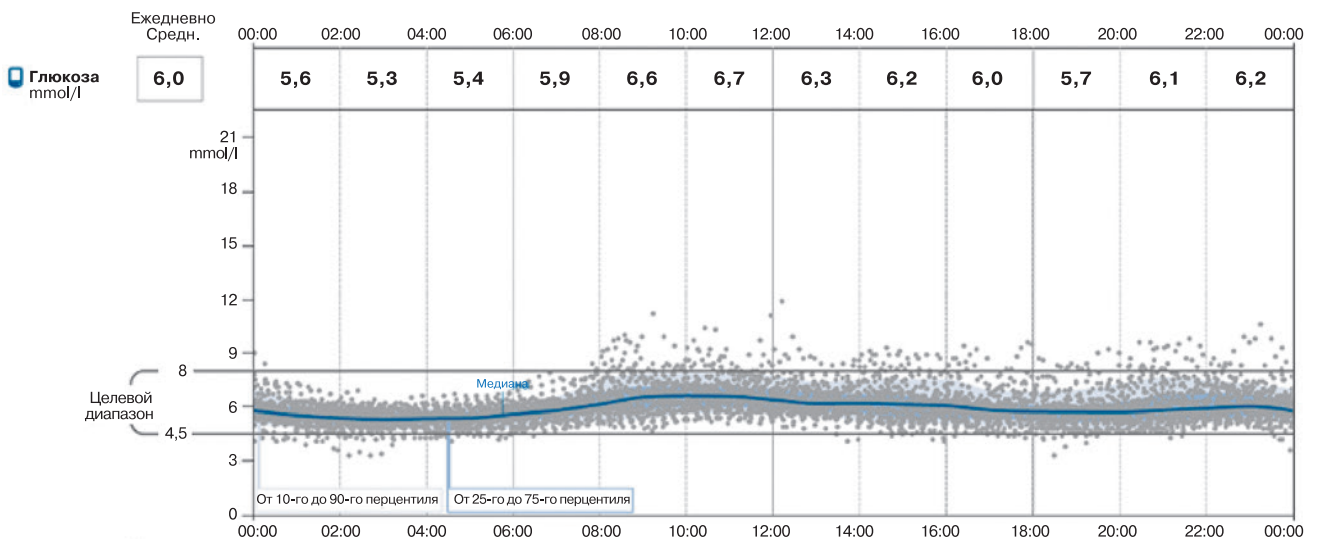


Рисунок 10. Вариабельность гликемии по данным флеш-мониторирования гликемии (63 дня)

мин 2000 мг в сутки + туджео 8ЕД) представлены на *рисунках 9–12*.

Была проведена интерпретация данных FreeStyle Libre за 63 дня (21.01–24.03.2021).

Шаг 1. Качество данных: удовлетворительное, так как измерения проводились регулярно (данные датчика 87%), ежедневно выполнялось не менее 22 сканирования.

Шаг 2. Целевой диапазон гликемии – 4,5–8 ммоль/л. Время нахождения в целевом диапазоне – 94%, выше целевого диапазона – 4%, ниже – 2%.

Шаг 3. Гипогликемия: частота – 2 гипогликемических явления за 63 дня мониторинга гликемии со средней продолжительностью 68 мин.

Шаг 4. Вариабельность: отмечалась низкая вариабельность – ровный IDR-диапазон на протяжении всего дня, что подтверждено временем нахождения в целевом диапазоне (94%).

Шаг 5. Стабильность: график можно оценить как стабильный, поскольку, по данным ФМГ, пациент находился в целевом диапазоне 94% времени (более 70%). Гипогликемические реакции отсутствовали

Обсуждение

Базис-болюсная терапия, назначенная наблюдавшемуся пациенту в дебюте заболевания, не привела к компенсации СД2. Достижение целевых значений

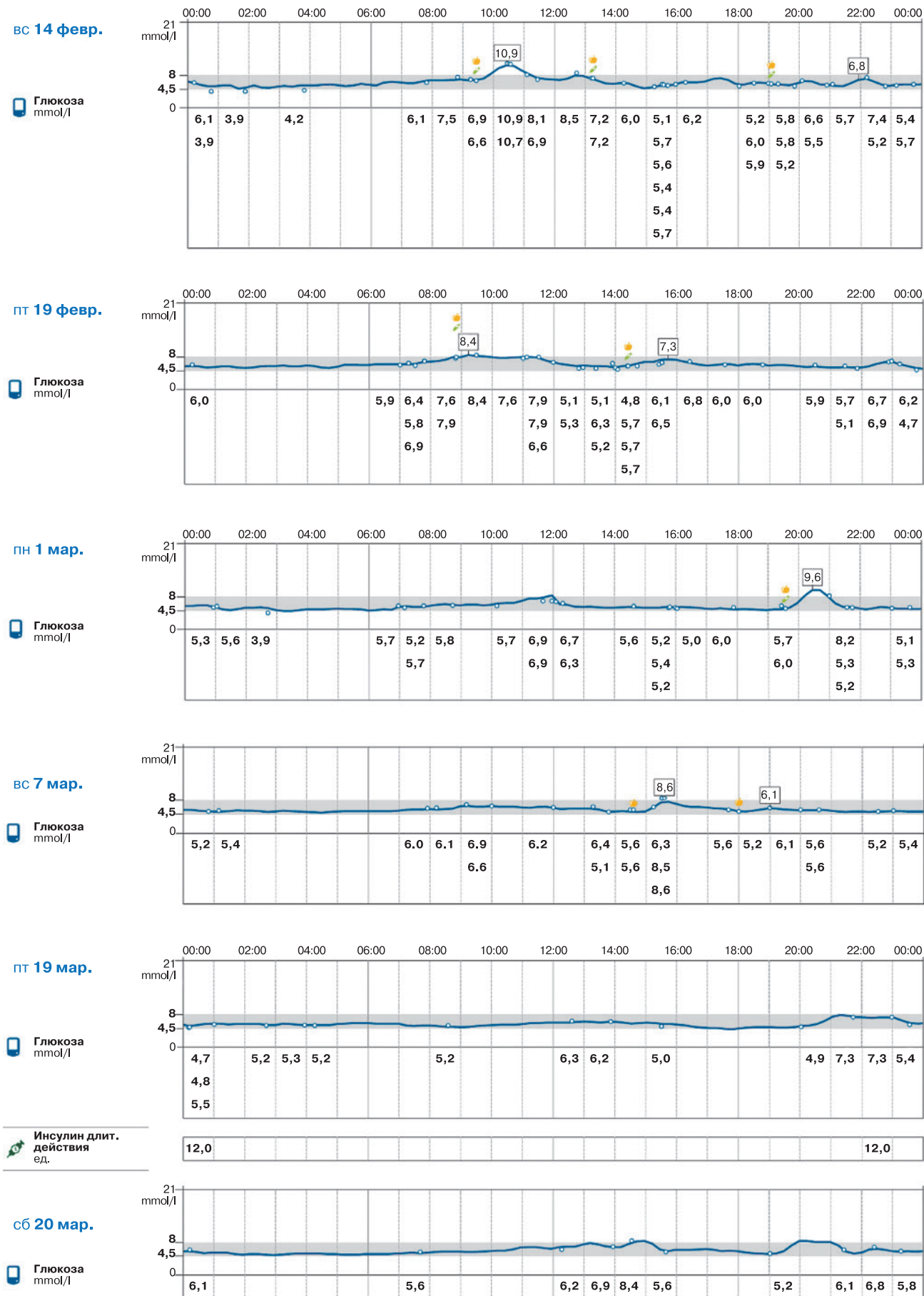


Рисунок 11. Ежедневные (февраль–март) сводки уровня гликемии в течение дня

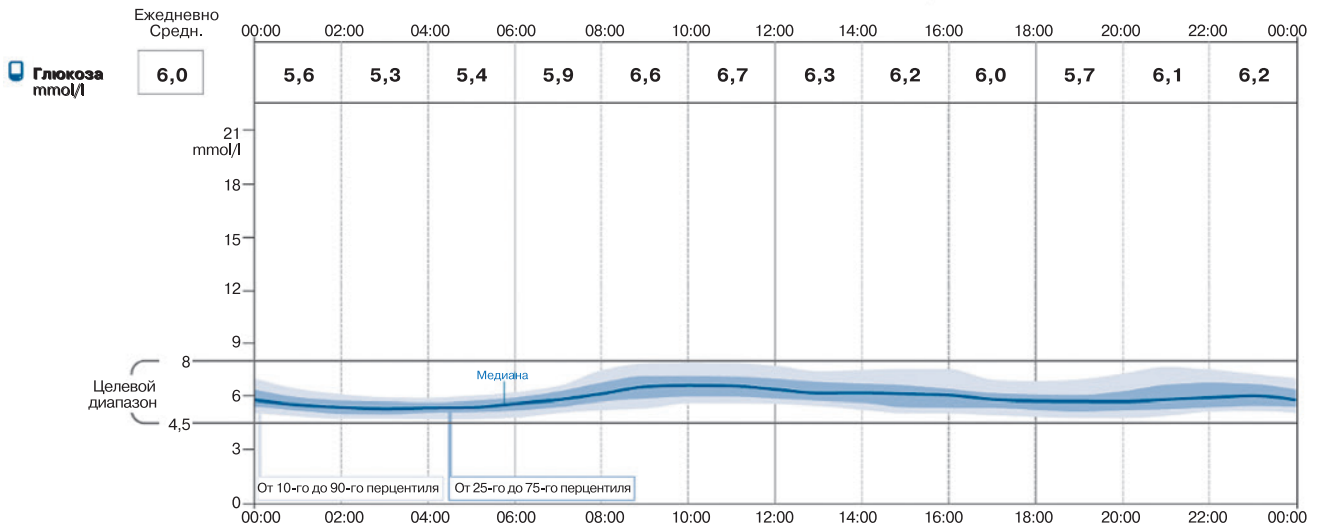


Рисунок 12. Стабильность гликемического профиля по данным флэш-мониторирования гликемии (63 дня)

гликемии было достигнуто с помощью титрации дозы базального инсулина, подбора углеводного коэффициента и расчета дозы прандиального инсулина с учетом потребляемых углеводов и тщательного самоконтроля глюкозы при помощи системы ФМГ. На фоне снижения уровня гликемии до целевых значений и соблюдения диеты потребность пациента в инсулине постепенно уменьшилась, вплоть до отмены прандиального инсулина и снижения дозы базального инсулина до 8 ЕД в сутки. К лечению был добавлен метформин 2000 мг в сутки. Такая терапия позволила достичь и систематически удерживать целевые показатели гликемии, начиная с середины февраля по март 2021 г., что можно четко отследить на данных ФМГ, где пациент находился в целевом диапазоне уровня гликемии крови в 94% времени. Немаловажно отметить, что в течение 3 мес. он потерял в весе 15 кг вследствие соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни. Пациент прислушался к советам о необходимости и важности соблюдения режима питания: начал соблюдать диету, вести дневник самоконтроля.

В связи с наличием у больного ожирения 1-й степени ему было рекомендовано исключение из рациона питания легкоусваиваемых углеводов, ограничение потребления сложных углеводов и жиров животного происхождения, сокращение суточного калоража

до 1800–2000 ккал в сутки с последующим его снижением по мере уменьшения массы тела. Также было рекомендовано регулярное питание – не менее 3 основных приемов пищи, соблюдение «правила тарелки».

С пациентом обсуждена возможность расширения спектра физических нагрузок (ходьба/плавание до 150 мин. в неделю).

Полученные в ходе проделанной работы данные свидетельствуют, что базисно-болюсная инсулинотерапия без соответствующего самоконтроля, соблюдения диетических рекомендаций и отсутствия расчета дозы инсулина перед приемом пищи с учетом потребляемых углеводов не только не приводит к компенсации уровня гликемии, но и способствует набору лишнего веса и усугублению инсулинорезистентности, а это во многом усложняет ведение пациента с диабетом.

Заключение

Сахарный диабет – хроническое, прогрессирующее мультифакторное заболевание, для достижения компенсации которого необходим комплексный подход, включающий соблюдение диеты, рекомендаций по физической активности, правильно подобранную дозу инсулинов и сахароснижающих препаратов, самоконтроль глюкозы крови с помощью глюкометра либо системы непрерывного или флэш-мониторирования гликемии.

Литература/References

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [published correction appears in *Diabetes Res Clin Pract.* 2023; 204: 110945]. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19(2): 104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007; 28(1): 88–136. doi:10.1093/eurheartj/ehl260.
- Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. A structured self-monitoring of blood glucose approach in type 2 diabetes encourages more frequent, intensive, and effective physician interventions: Results from the STeP study. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13(8): 797–802. doi: 10.1089/dia.2011.0073.
- Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017; 19(S2): S4–11. doi: 10.1089/dia.2017.0024.
- De Ridder F, den Brinker M, De Block C. The road from intermittently scanned glucose monitoring to hybrid closed-loop systems: Part A. Keys to success: subject profiles, choice of systems, education. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019; 10:2 042018819865399. doi: 10.1177/2042018819865399.
- Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin treated type 2 diabetes: A multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther.* 2017; 8(1): 55–73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6.
- Haak T, Hanaire H, Ajjan R et al. Use of flash glucose-sensing tech-

- nology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2017; 8(3): 573–86. doi: 10.1007/s13300-017-0255-6.
9. Aijan RA, Jackson N, Thomson SA. Reduction in HbA1c using professional flash glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients managed in primary and secondary care settings: A pilot, multi-centre, randomised controlled trial. *Diab Vasc Dis Res.* 2019; 16(4): 385–95. doi: 10.1177/1479164119827456.
 10. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G et al. Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019; 42(7): 1178–84. doi: 10.2337/dc18-0166.
 11. Kroger J, Fasching, Hanaire H. Three European retrospective real-world chart review studies to determine the effectiveness of flash glucose monitoring on HbA1c in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2020; 11(1): 279–91. doi: 10.1007/s13300-019-00741-9.
 12. Wright EE Jr, Kerr MSD, Reyes IJ et al. Use of flash continuous glucose monitoring is associated with a1c reduction in people with type 2 diabetes treated with basal insulin or noninsulin therapy. *Diabetes Spectr.* 2021; 34(2): 184–89. doi: 10.2337/ds20-0069.
 13. Miller E, Brandner L, Wright E. HbA1c reduction after initiation of the FreeStyle Libre® system in type 2 diabetes patients on long-acting insulin or non-insulin therapy. *Diabetes.* 2020; 69(Suppl_1): 84–LB. doi: 10.2337/db20-84-LB.
 14. Bergenstal RM, Kerr MSD, Roberts G, et al. FreeStyle Libre® system use is associated with reduction in inpatient and outpatient emergency acute diabetes events and all-cause hospitalizations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2020; 69(Suppl_1): 69–OR. doi: 10.2337/db20-69-OR.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Титова Виктория Викторовна** – ассистент кафедры эндокринологии института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Яновская Елена Александровна – к.м.н., ассистент кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; эндокринолог ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница». ORCID: 0000-0002-9296-4346; e-library SPIN: 4218-5028; e-mail: lenayan2005@rambler.ru

Яновская Мария Ефимовна – к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница».

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 12.10.2024. Рецензия получена 26.02.2025. Принята к публикации 19.03.2025.

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

***Victoria V. Titova** – assistant at the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Elena A. Yanovskaya – PhD (Med.), assistant at the Department of therapy named after professor E.N. Dormidontov, Yaroslavl State Medical University; endocrinologist of Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9296-4346>; e-library SPIN: 4218-5028; e-mail: lenayan2005@rambler.ru

Mariya E. Yanovskaya – PhD (Med.), head of the Department of endocrinology, Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia.

*Corresponding author.

Received: 12.10.2024. Revision Received: 26.02.2025. Accepted: 19.03.2025.



Клинический случай мукомикоза у пациентки с сахарным диабетом после перенесенной коронавирусной инфекции

Авзалетдинова Д.Ш.¹, Ибрагимова О.Ю.¹, Булгакова А.З.²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

² ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

Мукомикоз – агрессивная грибковая инфекция, вызываемая грибами класса *Mucorales*. Заболевание встречается редко, что ведет к диагностическим ошибкам. В последнее время случаи мукомикоза стали регистрироваться на фоне COVID-19. Наш опыт диагностики и лечения этого заболевания, отраженный в представленном клиническом случае, может оказаться полезным эндокринологам и врачам других специальностей.

Ключевые слова: сахарный диабет, мукомикоз, риноцеребральная форма мукомикоза, кетоацидоз, амфотерицин В.

Для цитирования: Авзалетдинова Д.Ш., Ибрагимова О.Ю., Булгакова А.З. Клинический случай мукомикоза у пациентки с сахарным диабетом после перенесенной коронавирусной инфекции. *FOCUS Эндокринология*. 2025; 6(1): XX–XX. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-10



Case report of mucormycosis in a diabetic patient after suffering a coronavirus infection

Avzaletdinova D.Sh.¹, Ibragimova O.U.¹, Bulgakova A.Z.²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² City Clinical Hospital No. 21, Ufa, Russia

Mucormycosis is an aggressive fungal infection caused by fungi of the class *Mucorales*. It is rare, leading to diagnostic errors. Recently, cases of mucormycosis have been reported in the background of COVID-19. Our experience in the diagnosis and treatment of this disease, reflected in the presented clinical case, may be useful to endocrinologists and doctors of other specialties.

Key words: diabetes mellitus, mucormycosis, rhinocerebral form of mucormycosis, ketoacidosis, amphotericin B.

For citation: Avzaletdinova D.Sh., Ibragimova O.U., Bulgakova A.Z. Case report of mucormycosis in a diabetic patient after suffering a coronavirus infection. *FOCUS Endocrinology*. 2025; 6(1): 75–78. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-10

Введение

Мукомикоз людей, также известный как «черный грибок», представляет собой инфекцию, вызываемую разнообразными видами грибов семейства мукоровые (*Mucorales*). Несмотря на широкую распространенность этих видов грибов в природе, они редко провоцируют болезни [1], однако больные сахарным диабетом (СД) более подвержены развитию мукомикоза, особенно в состоянии кетоацидоза [2]. Это обусловлено тем, что грибы вида *Rhizopus* нуждаются для своего развития в свободном железе, а ацидоз, нарушая способность трансферрина связывать железо, приводит к повышению уровня свободного железа в плазме крови. Кроме того, макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты не в состоянии предотвратить развитие грибковой инфекции, так как в условиях кетоацидоза эти их качества подавлены, что способствует размножению спор [3, 4]. Выделяют риноцеребральную, легочную, кожную, гастроинтестинальную и диссеминированную формы заболевания [4].

Риноцеребральный мукомикоз составляет 50–80% от всех форм заболевания, реализуется ингаляционным путем и чаще возникает у пациентов с СД [1, 5]. Характерные симптомы заболевания, включающие головную боль и боль в области лица, заторможенность, развиваются на фоне декомпенсации СД с явлениями кетоацидоза. К признакам болезни также относятся инвазивные некротические поражения в носу и на нёбе с характерными черными струпами, вызывающие боль, лихорадку, гнойные выделения из носа, орбитальный целлюлит с проптозом и нарушением зрения [6]. В патологический процесс могут вовлекаться различные органы и ткани, чему способствует лимфогенная и гематогенная диссеминация грибка [3, 7]. Для клинической картины на начальных стадиях риноцеребрального мукомикоза характерна симптоматика бактериального синусита. Пациентов беспокоят боли в области пораженной пазухи, появляется отделяемое темного цвета из носа. При прогрессировании инфекции боль распро-

страняется на область параназальных синусов и орбит глаз, формируются конъюнктивит, отек мягких тканей, развивается некроз твердого и мягкого неба, снижается острота зрения. За счет агрессивного инвазивного роста возможно распространение инфекции в центральную нервную систему, сопровождающееся нарушением сознания. Поздними осложнениями заболевания являются паралич лицевого нерва, судороги и гемиплегия [7, 8].

После коррекции метаболических нарушений симптомы риноцеребрального мукормикоза могут сохраняться, если не проводится специфическое лечение [4]. До внедрения комбинации радикальной хирургии и терапии амфотерицином В смертность от этого заболевания превышала 90%, но и в настоящее время она остается достаточно высокой, достигая 50–85% [9]. Диагноз ставят на основании данных прямой микроскопии биоптата ткани или исследования выделений со слизистых оболочек носа. Лечение следует назначать сразу при выявлении характерных клинических симптомов риноцеребрального мукормикоза, не дожидаясь подтверждения диагноза, что существенно для благоприятного прогноза заболевания [10]. Средством выбора в этом случае остается амфотерицин В. Рекомендуется начинать лечение с пробной дозы препарата 1 мг внутривенно, а затем ступенчато увеличивать дозу инфузии до достижения эффекта с переходом к поддерживающей терапии из расчета 1 мг амфотерицина В на 1 кг массы тела в сутки. Медикаментозную терапию сочетают с хирургическим удалением пораженных тканей, а также устранением декомпенсации СД и кетоацидоза. Возможно использование гипербарической оксигенации, которая устраняет тканевую гипоксию, ацидоз и дает антифунгицидный эффект [11].

Описание клинического случая

Пациентка Ч., 72 лет, была доставлена машиной скорой помощи в Городскую клиническую больницу № 21 г. Уфы в экстренном порядке с жалобами на выраженную слабость, сухость во рту и жажду, тошноту, одышку и сердцебиение, головную боль.

Анамнез: указаний на СД нет. Страдает ожирением после родов, гипертонической болезнью с 50 лет на фоне климакса. Лечение регулярно не проводила, диету не соблюдала. Вдова, имеет взрослую дочь, проживала одна. Выявленные при поступлении гипергликемия (26,8 ммоль/л) и ацетонурия позволили поставить диагноз «СД, кетоацидоз» и стали основанием для госпитализации пациентки в отделение эндокринологии. Из анамнеза известно, что повышение глюкозы крови появилось у Ч. впервые за месяц до поступления в инфекционный госпиталь, где пациентка лечилась по поводу двусторонней COVID-ассоциированной пневмонии и получала большие дозы антибиотиков, противовирусных препаратов, глюкокортикоидов. После выписки в течение недели до настоящей госпитализации у нее сохранялись субфебрильная температура, снижение аппетита, слабость, головная боль. Сахароснижающую терапию не получала.

Объективные данные: состояние средней тяжести. Питание повышено. Рост 156 см, вес 100 кг., индекс массы тела 41 кг/м². Сознание заторможено. Отложение жира равномерное. Кожа сухая, чистая, тургор снижен. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, где выслушиваются единичные сухие хрипы. Частота дыхания 18–20 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, учащены. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., пульс 120 ударов в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет подкожно-жирового слоя. Печень у реберного края. Физиологические отправления не нарушены. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Данные лабораторного исследования

Общий анализ крови: эритроциты – $4,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 134 г/л, лейкоциты – $13,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 98×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 25 мм/ч, цветовой показатель – 0,94, лимфоциты – 13%: миелоциты – 3%, палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 73%, моноциты – 5%.

Биохимический анализ крови: общий белок – 60 г/л, альбумин – 31 г/л, креатинин – 180 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации 24 мл/мин/1,73 м² – хроническая болезнь почек С4), мочевины – 24 ммоль/л, общий холестерин – 8,6 ммоль/л, билирубин общий – 14,2 мкмоль/л, калий – 3,9 ммоль/л, натрий – 131 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 53 ед/л, аспартатаминотрансфераза – 63 ед/л, лактатдегидрогеназа – 790 ед/л, амилаза – 72 ед/л, щелочная фосфатаза – 116 ед/л, прокальцитонин – 0,405 нг/мл, рН крови 7,2.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 90%, международное нормализованное отношение 1,88, Д-димеры – 443 нг/мл, активированное частичное тромбопластиновое время 12,8 сек.

Гликемический профиль в динамике:

- при поступлении: 26,8 – 30,5 – 20,0 – 19,3 – 16,0 ммоль/л;
- на фоне лечения инсулином: 8,6 – 7,9 – 6,2 – 7,7 – 8,3 – 7,5 ммоль/л;
- в динамике на 6-й день: 14,3 – 13,2 – 18,0 – 15,8 – 11,9 ммоль/л.

Общий анализ мочи: желтая, удельный вес 1020, рН 5,0, белок – 0,3 г/л, глюкоза – 100 мг/дл, кетоны – 5 мг/дл, лейкоциты сплошь в поле зрения.

Анализ мочи на микроальбуминурию: 107 мг/л.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 15250, эритроциты – 7250 в 1 мл.

Полимеразная цепная реакция: РНК коронавируса ТОРС (SARS-CoV-2) в мазках со слизистой оболочки носоглотки не обнаружена.

Электрокардиография: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 120 в минуту. Частые предсердные экстрасистолы. Электрическая ось сердца не отклонена. Умеренное нарушение процессов реполяризации.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга: КТ-признаки хронической ишемии головного мозга на фоне церебросклероза.

УЗИ магистральных артерий головы: кровотоки с обеих сторон регистрируются, незатрудненные, магистральные.

УЗИ артерий нижних конечностей: признаки стенозирующего атеросклероза до 35%.

С учетом объективных, клинико-диагностических данных пациентке был выставлен **диагноз:** «СД 2 типа». Целевые значения гликемии: гликированный гемоглобин (HbA1c) менее 8%. Осложнения: диабетический кетоацидоз. Диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП) С4А2. Макроангиопатия: цереброваскулярное заболевание (ЦВЗ), церебросклероз, хроническая ишемия мозга (ХИМ) 2 стадии, энцефалопатия. Макроангиопатия сосудов нижних конечностей. Полинейропатия сенсомоторная симметричная форма. Сопутствующий диагноз: ожирение 3 степени. Реконвалесцент COVID-19.

Пациентке были проведены адекватная инсулинотерапия (инсулин Регуляр до 60 МЕ в сутки внутривенно инфузатом и подкожно дробно по 4–6–8 МЕ каждый час под контролем гликемии), коррекция водно-электролитных нарушений (солевые растворы в объеме 2250 мл в сутки: физиологический раствор 1250 мл, ацесоль 500 мл, раствор Рингера 500 мл), метаболических нарушений (этилметилгидроксипиридина сукцинат 4 мл внутривенно, омепразол 40 мг внутривенно, магнелии сульфат 25% 10,0 мл внутривенно, тиамин хлорид 5% 3,0 мл подкожно, пиридоксин гидрохлорид 5% 3,0 мл подкожно, глицин 100 мг 2 таблетки), оксигенотерапия, антибактериальная терапия, гепаринотерапия.

На фоне лечения на 5-й день уровень гликемии достиг целевых значений 8,0–11,0 ммоль/л, явления кетоацидоза купированы. Вместе с тем у пациентки сохранялись заторможенность сознания, гипертермия до 38,6 °С, появились одутловатость и болезненность мягких тканей лица. При осмотре – сглаженность носогубной складки слева и черный налет на верхнем небе, отечность и гиперемия слизистой оболочки левой половины носа с кровянистыми выделениями, явления конъюнктивита слева. Был заподозрен мукормикоз и назначено дообследование.

КТ околоносовых пазух: КТ-признаки деструктивных изменений альвеолярного отростка верхней челюсти слева. Признаки левостороннего гемисинусита.

Результаты обследования неврологом: ЦВЗ, церебросклероз, ХИМ 2 стадии, энцефалопатия, отек головного мозга.

Окулист: сужение сосудов глазного дна, гиперемия и отек верхнего века левого глаза.

Оториноларинголог: остеомиелит верхней челюсти слева.

Челюстно-лицевой хирург: мукормикоз, риноцеребральная форма.

Были проведены консилиумы с участием дерматолога, миколога, инфекциониста. Рекомендованы назначение амфотерицина В, посев материала с очагов поражения для уточнения диагноза. Хирургическое лечение в настоящее время посчитали нецелесообразным.

В посевах мазка из пораженного нёба выделены *Ent. zymogenes*, *Candida albicans*.

Было начато лечение амфотерицином В с пробной дозы 1 мг внутривенно в течение 1 ч, затем доза препарата увеличивалась ступенеобразно до 5, 10, 20 и 40 мг (4-часовые инфузии, повторяющиеся каждые 6 ч). Поддерживающая доза с учетом веса составила 100 мг в сутки.

К сожалению, желаемый эффект лечения достигнут не был. Отмечалось ухудшение состояния пациентки: появились нарушение сознания, шумное дыхание, рвота, возобновились гипергликемия и признаки кетоацидоза. Ч. была переведена в реанимацию, где продолжена начатая терапия. Затем к вышеуказанным нарушениям присоединились нарушение зрения, ретробульбарный неврит, отек лица, некротический отек задней стенки глотки.

Интенсивная терапия была усилена с учетом рекомендаций инфекциониста, миколога (парентеральное введение эуфиллина, сернокислой магнелии, гепарина, флуконазола).

Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастали неврологическая симптоматика, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, появилась гипотония, развилась гемиплегия. На 13-е сутки наступила остановка сердца. Реанимационные мероприятия в полном объеме в течение 30 мин. не принесли эффекта, была констатирована биологическая смерть.

Посмертный диагноз: СД 2 типа, декомпенсация. Осложнения: диабетический кетоацидоз тяжелой степени. Диабетическая нефропатия, ХБП С4А2. Макроангиопатия: ЦВЗ, церебросклероз, ХИМ 2 стадии, энцефалопатия. Макроангиопатия сосудов нижних конечностей. Полинейропатия сенсомоторная симметричная форма. Конкурирующий диагноз: мукормикоз, риноцеребральная форма. Сопутствующий диагноз: «Реконвалесцент COVID-19, ожирение 3 степени».

Обсуждение

Представленный клинический случай показал развитие мукормикоза у больной с СД после перенесенной COVID-ассоциированной пневмонии. Несмотря на только следовые количества кетонов в моче, пациентке был выставлен диагноз диабетического кетоацидоза, хотя, по-видимому, имел место метаболический ацидоз на фоне септического состояния, о чем свидетельствовало наличие нескольких очагов инфекции: остеомиелит верхней челюсти слева, риноцеребральная форма мукормикоза, а также инфекция мочевыводящих путей. Наличие системной воспалительной реакции также подтверждалось высоким уровнем прокальцитонина. Случай манифестации мукормикоза сопровождался декомпенсацией СД, что, в свою очередь, утяжеляло тече-

ние мукормикоза и затрудняло проведение адекватного лечения, в том числе оперативного, требующего иссечения пораженных тканей. С другой стороны, наличие мукоромикоза и системной воспалительной реакции препятствовало достижению компенсации углеводного обмена и удлиняло его сроки.

Как видно, поздняя диагностика мукормикоза и связанное с этим позднее начало противогрибковой терапии амфотерицином В привели при риноцеребральной форме заболевания к быстрому распространению глубокого микоза на близлежащие ткани лица и отсутствию эффекта от лечения [6]. Исходя из этого, следует подчеркнуть необходимость раннего начала специфического противогрибкового лечения при обнаружении очагов некроза, т.е. уже при подозрении на мукормикоз, не дожидаясь подтверждения диагноза и развития его осложнений. Основной опасностью является возможность дальнейшего распространения инфекции путем гематогенной диссеминации [3].

В данном клиническом случае мукоромикоз был заподозрен на 5-й день нахождения пациентки в многопрофильном стационаре при возникновении черного налета на нёбе. Первые признаки грибковой инфекции появились после выписки из COVID-госпиталя, за неделю до настоящей госпитализации, поскольку у пациентки сохранялись субфебрильная температура, снижение аппетита, слабость, головная боль. Принимая во внимание, что в COVID-госпитале пациентка получала массивную антибактериальную терапию, противовирусные препараты, глюкокортикоиды (факторы

риска развития микотической инфекции), можно было предположить наличие микоза и провести прицельное обследование. По-видимому, в целом настороженность врачебного сообщества в отношении грибковых инфекций не высока, что и привело к поздней диагностике в описываемом клиническом случае.

Заключение

Прогноз при своевременном выявлении мукормикоза и правильно подобранной терапии относительно благоприятный. Современные методы лечения мукормикоза позволили снизить некогда 100 % летальность, связанную с этим заболеванием. Выживаемость при его риноцеребральной форме выше, чем при легочной и диссеминированной [5, 6].

Специфическая профилактика мукормикоза не разработана. Неспецифическая защита направлена на устранение факторов риска: соблюдение рекомендаций врача по коррекции нарушений, вызванных СД, рациональное применение иммуносупрессоров под контролем общего анализа крови, назначение глюкокортикоидов в минимальных дозах, использование медицинского инструментария, прошедшего специальную обработку, или одноразовых материалов, употребление свежих продуктов питания [3].

Таким образом, мукормикоз, ранее считавшийся редким заболеванием, теперь встречается чаще, чему, вероятно, способствует широкое использование антибиотиков и глюкокортикоидов на фоне тяжелых инфекций, таких как COVID-19.

Литература/References

- Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R et al. Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis.* 1988; 10(3): 551–59. doi: 10.1093/clinids/10.3.551.
- Ennis, David M. Serious infections in the diabetic. *The Endocrinologist.* 1996; 6(2): 95–97.
- Safar A, Marsan J, Marglani O et al. Early identification of rhinocerebral mucormycosis. *J Otolaryngol.* 2005; 34(3): 166–71. doi: 10.2310/7070.2005.04023.
- Андреев В.А.; Зачиняева А.В., Москалев А.В.. Медицинская микология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 208 с. ISBN: 978-5-9704-0828-5.
- Jankowski R, Nguyen DT, Poussel M et al. Sinusology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016; 133(4): 263–68. doi: 10.1016/j.anorl.2016.05.011.
- Kumari A, Rao NP, Patnaik U et al. Management outcomes of mucormycosis in COVID-19 patients: A preliminary report from a tertiary care hospital. *Med J Armed Forces India.* 2021; 77(Suppl 2): S289–95. doi: 10.1016/j.mjafi.2021.06.009.
- Shakir M, Maan MHA, Waheed S. Mucormycosis in a patient with COVID-19 with uncontrolled diabetes. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(7): e245343. doi: 10.1136/bcr-2021-245343.
- Palejwala SK, Zangeneh TT, Goldstein SA, Lemole GM. An aggressive multidisciplinary approach reduces mortality in rhinocerebral mucormycosis. *Surg Neurol Int.* 2016; 7: 61. doi: 10.4103/2152-7806.182964.
- Багирова Н.С. Инвазивный зигомикоз: эпидемиология и клинические особенности (обзор литературы). *Клиническая онкогематология.* 2016; 9(1): 84–89.
- Древаль А.В., Губкина В.А., Камынина Т.С. с соавт. Три случая мукоромикоза у больных сахарным диабетом (Московская область). *Проблемы эндокринологии.* 2004; 50(5): 39–44. doi: 10.14341/probl11524.
- Пялина О.О., Хостелиди С.Н., Зайцев В.А. с соавт. COVID-19-ассоциированные мукормикозы и инвазивный аспергиллез. *Проблемы медицинской микологии.* 2022; 24(2): 123.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авзалетдинова Диана Шамилевна – к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1590-6433; e-mail: hypocrat@mail.ru

***Ибрагимова Ольга Юрьевна** – к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России. ORCID: 0009-0005-4333-5868; e-mail: vra4iou@mail.ru

Булгакова Альфия Зуфаровна, врач-эндокринолог, заведующая отделением, ГБУЗ РБ «ГКБ № 21» г. Уфа. ORCID: 0000-0001-8551-5895; e-mail: alfia_bulg@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 14.06.2024. Рецензия получена 16.07.2024. Принята к публикации 30.09.2024.

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

Diana Sh. Avzaletdinova – PhD (Med.), associate professor, endocrinologist of the Department of endocrinology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0002-1590-6433; e-mail: hypocrat@mail.ru

***Olga U. Ibragimova** – PhD (Med.), associate professor, endocrinologist of the Department of endocrinology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID: 0009-0005-4333-5868; e-mail: vra4iou@mail.ru

Alfiya Z. Bulgakova – endocrinologist, head of the Department of endocrinology, City Clinical Hospital No. 21, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0001-8551-5895; e-mail: alfia_bulg@mail.ru

*Corresponding author.

Received: 14.06.2024. Revision Received: 16.07.2024. Accepted: 30.09.2024.



Ремиссия первичного гиперпаратиреоза на фоне медикаментозной терапии: случай из клинической практики

Грачева Е.С.

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы», филиал № 1, г. Москва

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся стойким нарушением фосфорно-кальциевого обмена вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). На сегодняшний день хирургическое лечение считается единственным методом, позволяющим добиться стойкой ремиссии заболевания и предотвратить развитие ассоциированных с гиперкальциемией симптомов, улучшить состояние костной ткани и почек. Консервативное лечение не позволяет достичь равного эффекта по сравнению с паратиреоидэктомией, однако при анализе существующих тематических публикаций встречаются единичные случаи спонтанной ремиссии ПГПТ после проведенной медикаментозной терапии. В данной статье представлен клинический случай длительного наблюдения пациентки с ПГПТ, у которой на фоне консервативного лечения была достигнута стойкая нормализация фосфорно-кальциевого обмена, уровня паратгормона, улучшились показатели денситометрии и регрессировали ранее выявляемые на скintiграфии образования ОЩЖ. Период ремиссии ПГПТ после отмены медикаментозного лечения на данный момент составляет более 30 мес.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, кальцимитетики, цинакальцет, ремиссия, аллостерическая модуляция.

Для цитирования: Грачева Е.С. Ремиссия первичного гиперпаратиреоза на фоне медикаментозной терапии: случай из клинической практики. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 79–84. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-11



Remission of primary hyperparathyroidism on the background of drug therapy: A case from clinical practice

Gracheva E.S.

City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russia

Primary hyperparathyroidism is an endocrine disease characterized by persistent disturbance of phosphorus-calcium metabolism due to primary pathology of the parathyroid glands. Surgical treatment is the only method that allows achieving persistent remission of the disease and preventing the development of symptoms associated with hypercalcemia, improving the condition of bone tissue and kidneys. Conservative treatment does not allow achieving an equal effect. There are isolated cases of spontaneous remission of primary hyperparathyroidism after drug therapy in medical reviews. This article presents a case of long-term observation of a patient with primary hyperparathyroidism, who achieved persistent remission against the background of conservative treatment. Phosphorus-calcium metabolism and parathyroid hormone levels normalized, densitometry indicators improved, and parathyroid gland formations regressed. The period of remission of primary hyperparathyroidism is more than 30 months.

Key words: primary hyperparathyroidism, calcimimetics, cinacalcet, remission, allosteric modulation.

For citation: Gracheva E.S. Remission of primary hyperparathyroidism on the background of drug therapy: A case from clinical practice. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 79–84. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-11

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратгормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез [1]. В 90% случаев он является спорадическим заболеванием и обусловлен солитарной аденомой околощитовидных желез (ОЩЖ) [2]. Дебют ПГПТ чаще приходится на возраст старше 40 лет, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 54–59 лет, при этом болеют им преимущественно женщины [3].

В основе патогенеза заболевания лежит нарушение кальций-фосфорного обмена, которое приводит к поражению органов-мишеней, развитию патологических процессов в костной и мышечной тканях, мочевыделительной, пищеварительной и сердечно-сосудистой системах. При отсутствии лечения снижается качество жизни пациентов, возрастает риск инвалидизации и преждевременной смертности. В настоящее время единственным радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ служит паратиреоидэктомия, позволяющая достичь стойкой нормокальциемии и предотвратить ассоциированные с болезнью поражения органов-мише-

ней. Консервативная терапия не позволяет достичь аналогичных результатов. При невозможности проведения радикального лечения, согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава Российской Федерации, с целью коррекции гиперкальциемии и снижения потери костной массы пациентам с ПГПТ рекомендуется антирезорбтивная терапия и/или терапия цинакальцетом [1]. Использование цинакальцета вызывает стойкую нормализацию показателей кальциемии в 70–80% случаев, однако сразу после прекращения терапии эти показатели в большинстве случаев возвращаются к исходным значениям. Данный препарат не влияет напрямую на показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) и маркеры костной резорбции [4].

При анализе медицинской литературы стали встречаться единичные описания ремиссии ПГПТ на фоне лечения кальцимитетиками, что заслуживает особого внимания с точки зрения правильного принятия решения о необходимости хирургического вмешательства и возможности динамического наблюдения. Представленный в этой статье клинический случай демонстрирует пример стойкой нормализации фосфорно-кальциевого обмена, улучшения показателей денситометрии и регресса ранее выявлявшихся при скинтиграфии образований ОЩЖ у пациентки с ПГПТ на фоне приема цинакальцета в течение 16 мес. с последующим стойким сохранением эффекта после отмены терапии (в настоящее время период наблюдения составляет более 30 мес.).

Описание клинического случая

Пациентка К., 55 лет, с 2017 г. наблюдалась в поликлиническом отделении Государственной клинической больницы № 13 (ныне Государственная клиническая больница им В.П. Демикова, филиал № 1) с многоузловым эутиреоидным зобом (результат тонкоигольной аспирационной биопсии от 09.10.2018 – Bethesda II; кальцитонин крови от 12.11.2021 – менее 2,0 пг/мл), ежегодно проходила обследование для оценки динамики заболевания. В ноябре 2020 г. она обратилась в медучреждение с целью планового обследования. На приеме эндокринолога у пациентки были выявлены жалобы на периодические судорожные сокращения мышц, чувство тяжести в животе, затруднение дефекации. Отмечались повышенная тревожность, эмоциональная лабильность, а также частое поперхивание пациентки при разговоре.

Наследственный анамнез по эндокринным заболеваниям не отягощен. Менопауза наступила в 51 год.

При физикальном осмотре: нормостенический тип телосложения (рост 156 см, вес 54 кг, индекс массы тела 22,2 кг/м²), нарушений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, половой систем не обнаружено. По данным Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС), установлено ранее определяемое повышение уровня общего кальция, значение которого состав-

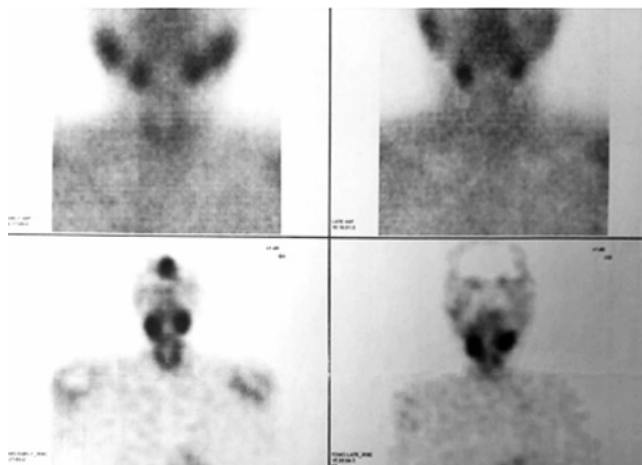


Рисунок 1. Сцинтиграфия околощитовидных желез наблюдавшейся пациентки от 14.01.2021

ляло 2,87 ммоль/л (2,15–2,55) от 25.09.2020. Остальные показатели биохимического анализа, общего анализа крови без клинически значимых изменений.

Данные дообследования от ноября 2020 г.: выявлены стойкая гиперкальциемия, снижение уровня фосфора, повышение ПТГ: кальций – 3,13 ммоль/л (2,15–2,55), фосфор – 0,79 ммоль/л (0,81–1,45), ПТГ – 314,3 пг/мл (15,0–65,0). Уровень альбумина, витамина D не определялся из-за отсутствия реактивов.

С учетом результатов лабораторного обследования, клинико-anamнестических данных был диагностирован ПГПТ. В связи с манифестной формой заболевания, относительно молодым возрастом, значительным превышением уровня кальция крови пациентка была направлена на скинтиграфию ОЩЖ, анализ суточной мочи на кальций, креатинин, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, денситометрию, эзофагогастроскопию с последующей консультацией хирурга-эндокринолога для решения вопроса о паратиреоидэктомии. Учитывая длительность ожидания скинтиграфии (записана на середину января 2021 г.), для коррекции гиперкальциемии и профилактики гиперкальциемических кризов был назначен аллостерический модулятор кальций-чувствительного рецептора (CaSR) цинакальцет в дозе 30 мг 1 раз в день после еды вечером.

На фоне проводимой терапии пациентка отметила улучшение общего самочувствия, у нее наблюдалась положительная динамика по данным лабораторного обследования (15.12–17.12.2020): кальций общий – 2,64 ммоль/л (2,15–2,55), фосфор – 0,85 ммоль/л (0,81–1,45), ПТГ – 210 пг/мл (15,0–65,0).

По результатам скинтиграфии ОЩЖ (выполнена в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского) от 14.01.2021 были обнаружены скинтиграфические признаки аденомы верхней левой ОЩЖ; при этом нельзя было исключить гиперплазию верхней правой и нижней правой ОЩЖ (рис. 1). Анализ суточной мочи, УЗИ почек, денситометрия не были проведены в связи с недостаточной приверженностью пациентки и невыполнением рекомендаций по дообследованию.

26.01.2021 К. консультирована хирургом в Государственной клинической больнице им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы, ей было рекомендовано дообследование (УЗИ ОЩЖ), на которое пациентка не явилась. В связи с улучшением самочувствия она продолжила прием цинакальцета в дозе 30 мг в сутки. В последующем пациентка самостоятельно предпринимала попытки отменить препарат и возобновляла терапию из-за ухудшения самочувствия. В течение 6 мес. К. не являлась на прием, с ее слов, из-за отсутствия жалоб и удовлетворительного состояния.

Данные лабораторных исследований от 29.06.2021: кальций общий – 2,26 мМоль/л (2,15–2,55), фосфор – 1,4 мМоль/л (0,81–1,45), альбумин – 44 г/л (35,0–52,0), кальций, скорректированный на альбумин, – 2,18 мМоль/л. Уровень ПТГ от 01.07.2021 – 33 пг/мл (15,0–65,0).

В связи со стойкой нормализацией лабораторных показателей от повторно предложенной консультации хирурга пациентка отказалась, желая продолжить медикаментозную терапию. При этом она была информирована, что при отмене лечения, согласно статисти-

стическим данным, ожидается рецидив заболевания. По причине информированного отказа пациентка получила рекомендацию продолжить прием цинакальцета 30 мг в сутки с динамическим контролем уровня кальция, скорректированного на альбумин, фосфора сыворотки крови через 3 мес., ПТГ и креатинина 1 раз в 6 мес., анализом суточной мочи на кальций (ранее ей неоднократно выдавалось направление, но анализ выполнен не был), УЗИ почек.

В ноябре 2021 г. К. было сделано **УЗИ почек:** в паренхиме выявлены мелкие гиперэхогенные включения. Также проведена **денситометрия**, согласно которой показатели МПК у пациентки соответствовали остеопении: L1–L4 -1,1 SD, шейка бедренной кости -1,6 SD, 33% radius -0,5 SD (рис. 2–3). При сравнении результатов исследования с предыдущими данными на фоне нормализации кальциевого обмена, уровня ПТГ отмечалось повышение МПК в шейке левого бедра (+7,3%; в то же время достоверность положительной динамики специалистом лучевой диагностики была поставлена под сомнение) и дистальной трети левой лучевой кости (+1%).

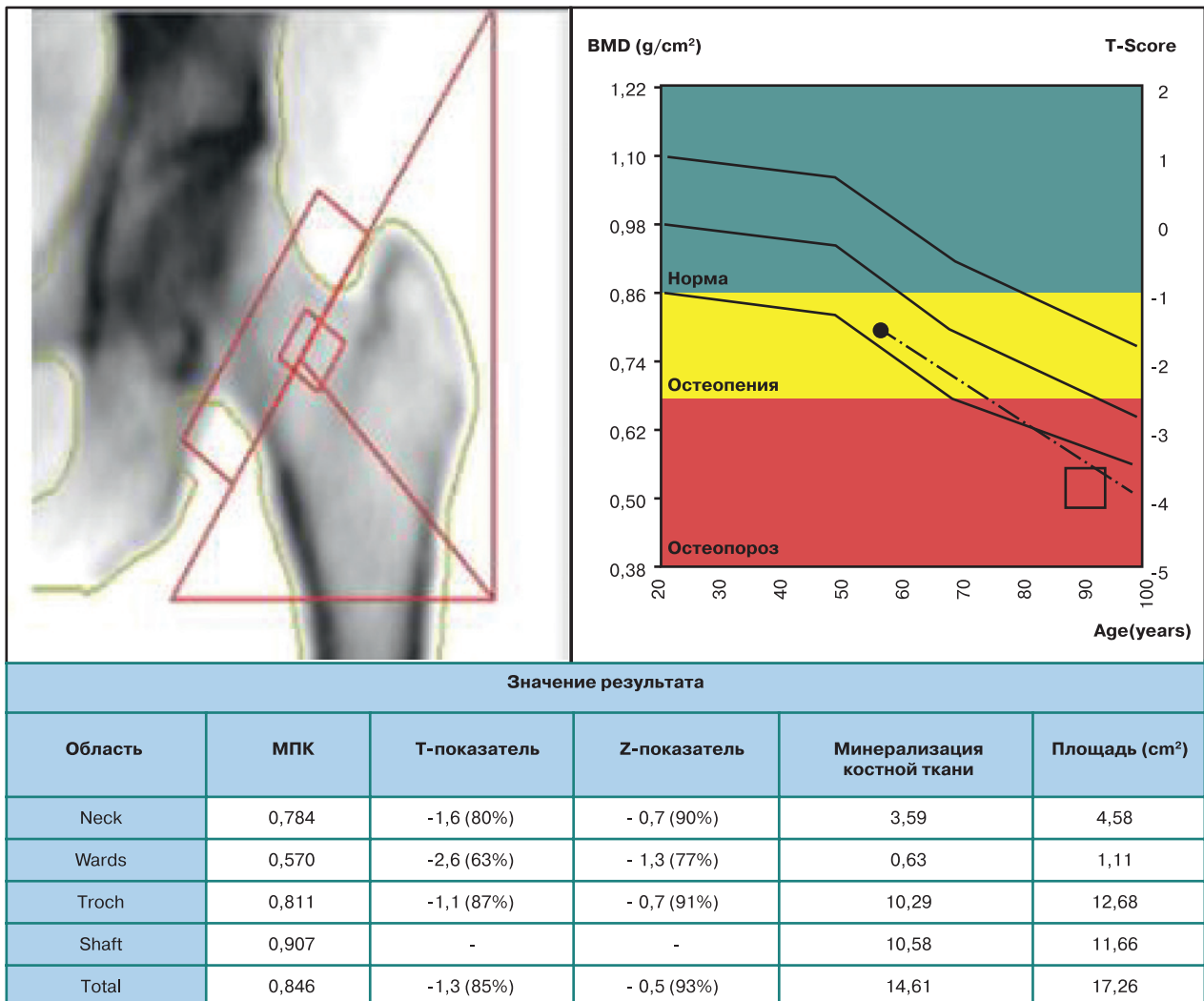


Рисунок 2. Рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника наблюдавшейся пациентки (2021)

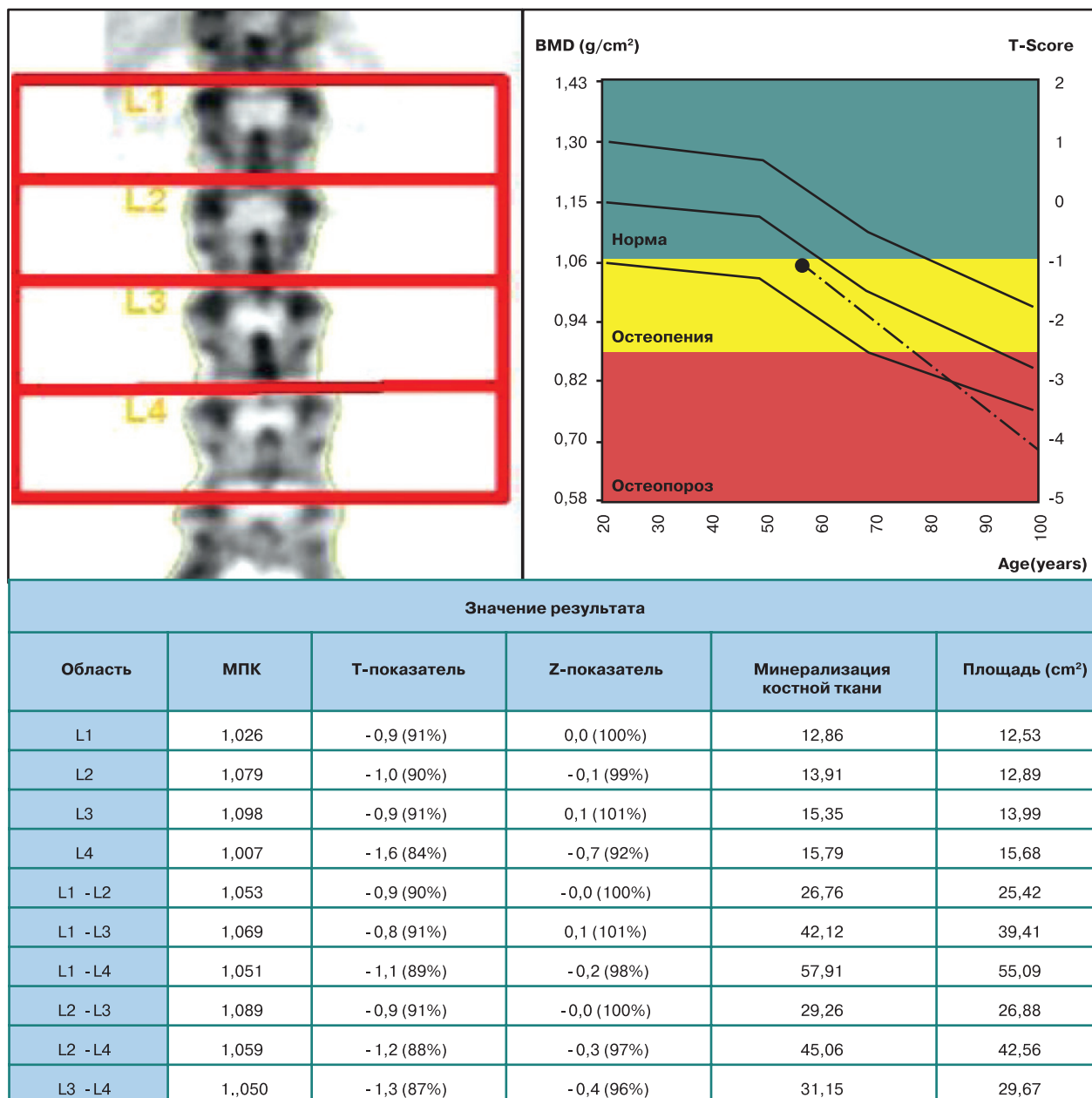


Рисунок 3. Рентгеновская денситометрия проксимального отдела бедренной кости наблюдавшейся пациентки (2021)

06.12.2021 пациентка впервые сдала *анализ суточной мочи на кальций*, по результатам которого гиперкальциурии выявлено не было: креатинин – 8650 мкмоль/л, кальций – 3,2 ммоль/сут (2,5–8,0).

При дальнейшем обследовании на фоне приема цинакальцета наблюдались стойкая нормокальциемия, нормализация ПТГ.

УЗИ щитовидной железы от 27.01.2022: размеры правой доли 14 × 13 × 52 мм, в нижнем сегменте – гипоехогенное образование 20 × 8 × 12 мм, аваскулярное. Размеры левой доли 14 × 15 × 45 мм, участок пониженной эхогенности – 17 × 8 мм (тиреоидит?). Значимой динамики роста узловых образований относительно предыдущих исследований установлено не было, объемные образования в проекции ОЩЖ не выявлены.

Данные анализа крови от 15.03.2022: ПТГ – 56,7 пг/мл (15,0–65,0), тиреотропный гормон (ТТГ) – 3,63 мЕД/л (0,4–4,0), общий кальций – 2,36 ммоль/л (2,15–2,55), фосфор – 1,24 ммоль/л (0,81–1,45), кальций ионизированный – 1,27 ммоль/л (1,16–1,32), альбумин – 46,8 г/л (35,0–52,0).

Сцинтиграфия ОЩЖ от 28.03.2022 (выполнена в Городской клинической больнице № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы): признаки новообразования (аденомы) ОЩЖ в ортотопическом положении и в местах возможной эктопии не обнаружены.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография от 28.03.2022: характер распределения индикатора в области шеи и в средостении соответствует физио-

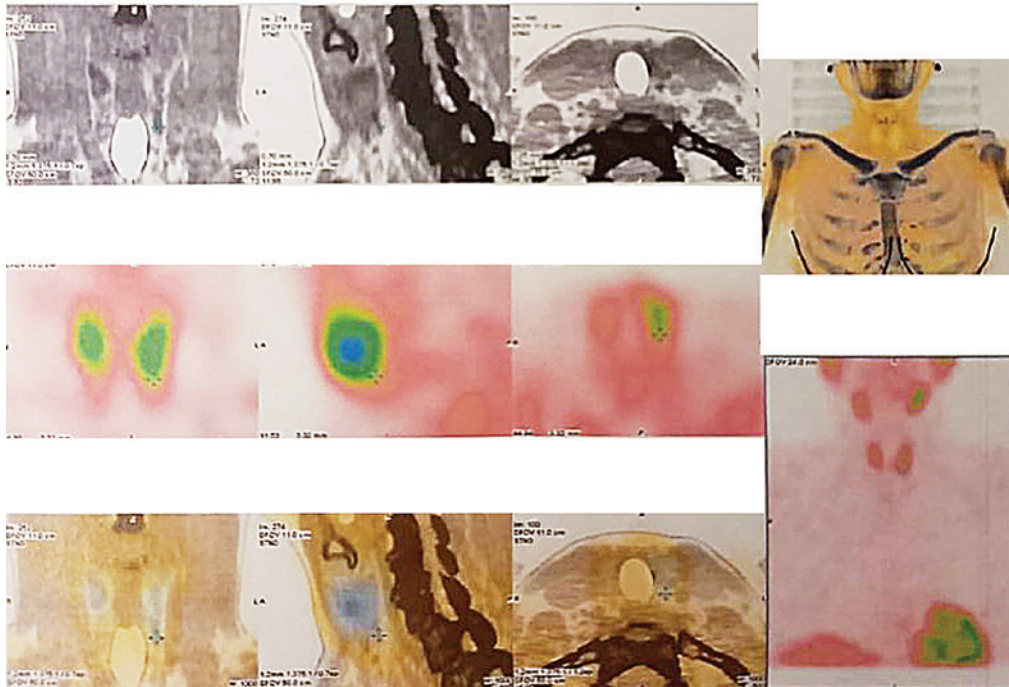


Рисунок 4. Данные скintiграфии околощитовидных желез с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией наблюдавшейся пациентки от 28.03.2022

логическому, очагов патологической гиперфиксации радиофармпрепарата и соответствующих им анатомических структурных аномалий нет (рис. 4). Удалось дифференцировать нормально расположенную левую нижнюю ОЩЖ максимальным размером 6,5 мм.

С учетом длительной нормокальциемии, нормального уровня ПТГ, отсутствия скintiграфических признаков аденомы ОЩЖ пациентке была рекомендована отмена цинакальцета под динамическим лабораторным контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена. С 05.04.2022 пациентка не принимала препарат. При динамическом обследовании нарушений фосфорно-кальциевого обмена установлено не было (рис. 5, 6); **данные лабораторных показателей от 28.04.2022–21.11.2023:** общий кальций – 2,32–2,46 мМоль/л (2,15–2,55), фосфор – 1,22–1,24 мМоль/л (0,81–1,45), альбумин – 42–49,9 г/л (35,0–52,0), ПТГ – 43,9–52,9 пг/мл (15,0–65,0).

Последняя консультация эндокринолога была проведена К. в декабре 2023 г., в дальнейшем она наблюдалась врачом общей практики. В связи с нормокальциемией, отсутствием динамики роста узловых ОЩЖ на консультацию эндокринолога пациентка не направлялась.

Очередной плановый контроль кальций-фосфорного обмена был проведен осенью 2024 г., **результаты лабораторных исследований от 04.09.2024:** ТТГ – 4,72 мЕД/л (0,4–4,0), ПТГ – 42,39 пг/мл (15–65), альбумин – 44,55 г/л (35,0–52,0), кальций – 2,53 мМоль/л (2,15–2,55), креатинин – 81 мкмоль/л (44–80), кальций, скорректированный на альбумин, – 2,44 мМоль/л.

Эзофагогастродуоденоскопия от 26.09.2024: умеренный гастродуоденит, умеренная рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

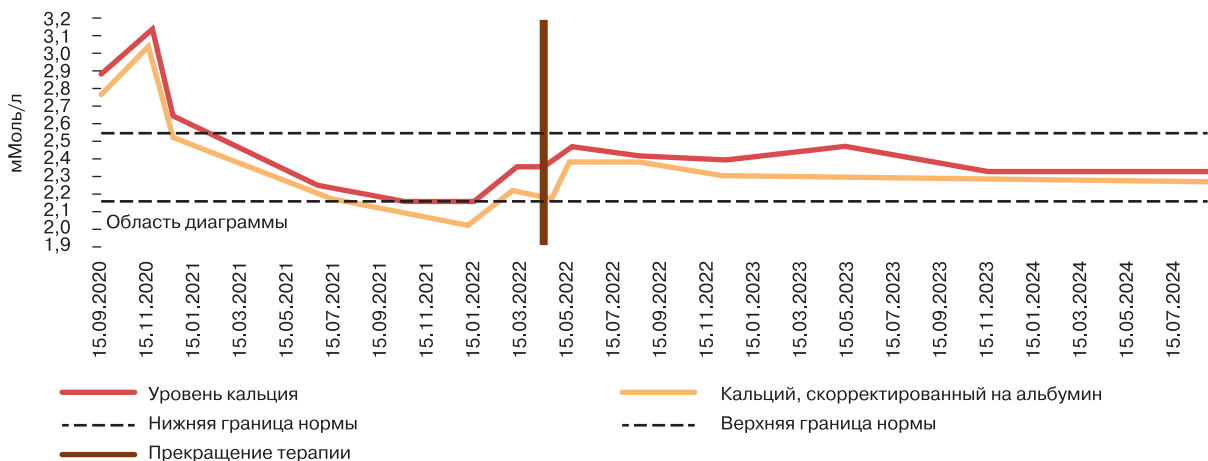


Рисунок 5. Динамика уровня кальция крови согласно лабораторным исследованиям наблюдавшейся пациентки за 2020–2024 гг.



Рисунок 6. Динамика уровня паратгормона крови согласно лабораторным исследованиям наблюдавшейся пациентки за 2020–2024 гг. ПТГ – паратгормон.

В настоящее время пациентка К. продолжает наблюдаться у терапевта по месту прикрепления с регулярным проведением контроля кальций-фосфорного обмена.

Обсуждение и заключение

Цинакальцет – первый аллостерический препарат, действующий на G-белок-сопряженный рецептор (GPCR), который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Он обладает кальциемиметическим действием, непосредственно снижая уровень ПТГ и повышая чувствительность рецептора к внеклеточному кальцию [4]. Эффект может сохраняться в течение 5 лет, однако уровень сывороточного кальция возвращается к исходным значениям сразу после прекращения терапии.

В приведенном клиническом случае показана пациентка с ПГПТ, у которой наблюдались стойкая нормализация фосфорно-кальциевого обмена, улучшение показателей денситометрии и регресс ранее выявлявшихся по данным скинтиграфии образований ОЩЖ

на фоне приема цинакальцета в течение 16 мес. с последующим стойким сохранением эффекта после отмены терапии (в настоящее время период наблюдения составляет 30 мес., наблюдение продолжается).

При анализе медицинских публикаций выявлены единичные клинические случаи, в которых описывается спонтанная ремиссия ПГПТ. Во всех представленных наблюдениях использовалась терапия цинакальцетом в малых дозах с последующей его отменой. Дальнейшее изучение кальций-чувствительного рецептора, исследование полиморфных вариантов его гена, развитие фармакологии в направлении изучения аллостерических препаратов позволят корректировать изменения в системе кальций-фосфорного обмена и, возможно, поставят под вопрос необходимость хирургического лечения как основного метода лечения ПГПТ. Информированность практикующих врачей о встречаемости, пусть и редкой, спонтанной ремиссии этого заболевания позволит избежать необоснованного проведения паратиреоидэктомии и сопряженного с ней высокого риска послеоперационных осложнений.

Литература/References

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. соавт. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы эндокринологии. 2021; 67(4): 94–124. doi: 10.14341/prob112801.
2. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA et al. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33.
3. Clarke BL. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. Front Horm Res. 2019; 51: 13–22. doi: 10.1159/000491035.
4. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: Biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(12): 4860–67. doi: 10.1210/jc.2009-1472.
5. Свечкарева И.Р., Колбин А.С. Перспективы использования аллостерических препаратов в реальной клинической практике. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2023; 3(4): 15–21. doi: 10.37489/2782-3784-myrd-43.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

*Грачева Екатерина Сергеевна – врач-эндокринолог, ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ». ORCID: 0000-0002-8930-8399; eLibrary SPIN: 8339-4239; e-mail: gra4ik@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку.

Рукопись получена 28.02.2025. Рецензия получена 11.03.2025. Принята к публикации 19.03.2025.

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

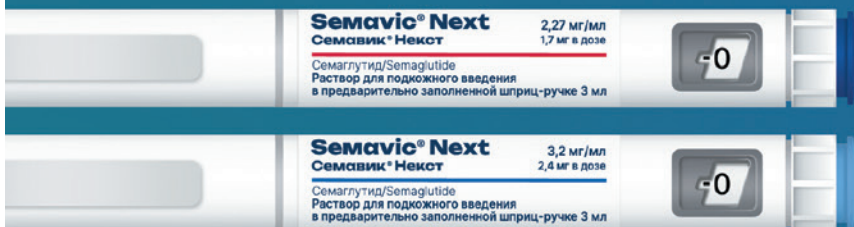
*Ekaterina S. Gracheva – endocrinologist, City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8930-8399; eLibrary SPIN: 8339-4239; e-mail: gra4ik@mail.ru

*Corresponding author.

Received: 28.02.2025. Revision Received: 11.03.2025. Accepted: 19.03.2025.

Семавик® Next

ВАШ **следующий**
ШАГ К СНИЖЕНИЮ ВЕСА



GPh ГЕРОФАРМ

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников
ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородская ул., д. 9 Тел. (812) 703-79-75 (многоканальный), факс (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
geropharm.ru

Реклама



**ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ,
ПОКАЗАВШИЙ КОМПЛЕКСНУЮ КАРДИО-РЕНАЛЬНУЮ ЗАЩИТУ**
У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА С ДВУМЯ И БОЛЕЕ
ФАКТОРАМИ СС РИСКА¹⁻⁸**

СД – сахарный диабет, СС – сердечно-сосудистый, ТПН – Терминальная почечная недостаточность, ГН – госпитализация по причине сердечной недостаточности.

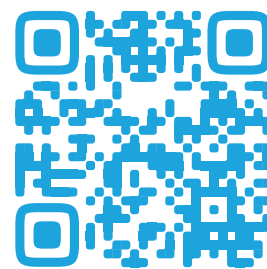
* Имеются в виду результаты исследования DECLARE-TIMI 58, в котором дапаглифлозин показал снижение риска сердечно-сосудистой смерти или ГН в широкой популяции пациентов с СД2 и ≥ 2 дополнительными факторами СС-риска или с диагностированным ССЗ, а также снижении НВАТ³.

** Имеются в виду результаты исследований DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER, объединенного анализа DAPA-HF и DELIVER, DAPA-CKD по изучению влияния дапаглифлозина на снижение риска ряда СС-осложнений и функцию почек у пациентов с СД2, ХСН и ХБП, что легло в основу зарегистрированных показаний в общей характеристике лекарственного препарата Форсига.

1. Wiviott S.D et al. N Engl J Med 2019; 380:347-357.
2. Mosenson O et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617.
3. Общая характеристика лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(005264)-(РФ-РУ) от 22.04.2024 https://astrazeneca.ru/api/media/%D0%A5%D0%9B%D0%9F_%D0%A4%D0%BE%D1%80%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%BD_%D0%BE%D1%82_22.04.2024_fcwjejn.pdf.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31-39. Supplement to: Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Lancet 2018; published online Nov 10.
5. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
6. Solomon SD et al. Eur J Heart Fail. 2021;23(7):1217-1225.
7. Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956-1964. 8. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с общей характеристикой лекарственного препарата Форсига (дапаглифлозин).

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКЮ», 30 этаж
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
FOR_RU-23289. Дата одобрения: 05.12.2024. Дата истечения: 04.12.2027.



Общая характеристика лекарственного
препарата Форсига (дапаглифлозин)