

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

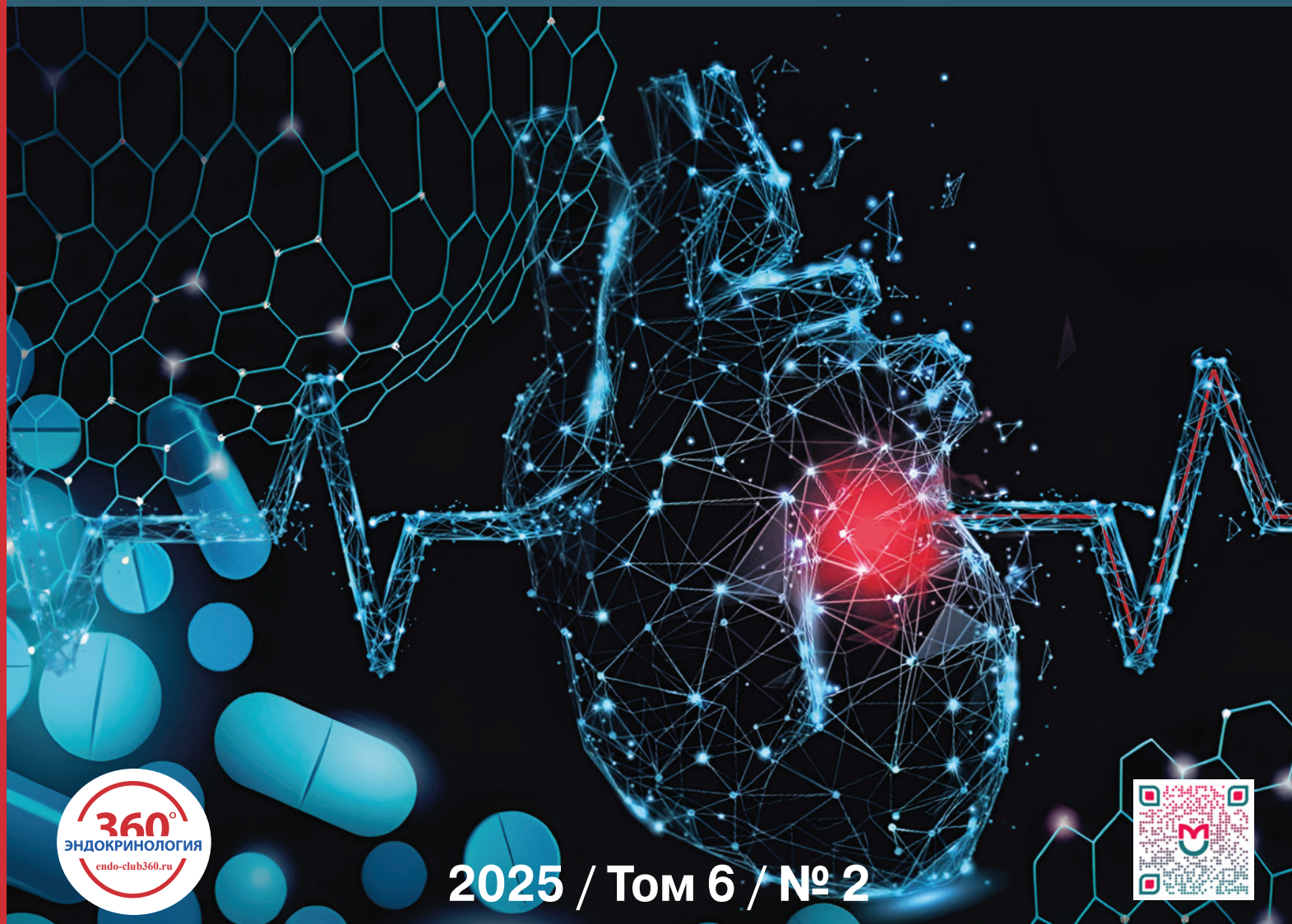
ЕОСИС

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ



2025 / Том 6 / № 2





**АУТОИММУННЫЙ СД1
ВСТРЕЧАЕТСЯ ВСЕ ЧАЩЕ*1**

**МИЛЛИОНЫ ЛЮДЕЙ
О НЕМ НЕ ЗНАЮТ**2-4**

**НА ШАГ
ВПЕРЕДИ СД1**



СД1 начинается за несколько месяцев или лет до появления симптомов и прогрессирует в 3 стадии⁵⁻⁷.

В 15 раз выше риск развития СД1, если у человека есть родственник с СД1, по сравнению с общей популяцией⁸⁻¹⁰.

На 90% можно снизить частоту ДКА благодаря скринингу на СД1 и последующему мониторингу¹¹.

Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше об аутоиммунном СД1, или посетите сайт <https://docsfera.ru/directions/asd1>.

ДКА — диабетический кетоацидоз. СД1 — сахарный диабет 1-го типа.

* Во всем мире число случаев аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа (СД1) растет примерно на 2–3% в год. ** Увеличение числа случаев аутоиммунного СД1 с 8,4 миллионов в 2021 году до 13,5–17,4 миллионов в 2040 году было спрогнозировано с использованием модели Маркова «болезнь — смерть» на когортном уровне с дискретным временем². Частота ДКА достигает 80% в дебюте СД1 в России^{12,13}.

Источники: 1. DiMeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A. // Lancet. 2018. Vol. 391 (10138). P. 2449–2462. 2. Gregory G.A., Robinson T.I.G., Linklater S.E. et al. // Lancet Diabetes Endocrinol. 2022. Vol. 10 (10). P. 741–760. 3. Wolfsdorf J.L., Glaser N., Agus M. et al. // Pediatr Diabetes. 2018. Vol. 19 (Suppl 27). P. 155–177. 4. Phillip M., Achenbach P., Addala A. et al. // Diabetes Care. 2024. Vol. 47 (8). 5. Adapted from Insel R.A. et al. // Diabetes Care. 2015. Vol. 38 (10). P. 1964–1974. 6. Ziegler A.G. et al. // JAMA. 2013. Vol. 309 (23). P. 2473–2479. 7. American Diabetes Association. Professional Practice Committee // Diabetes Care. 2022. Vol. 45 (Suppl. 1). P. S17–S38. 8. Maahs D.M. et al. // Endocrinol Metab Clin North Am. 2010. Vol. 39 (3). P. 481–497. 9. Bonifacio E. // Diabetes Care. 2015. Vol. 38 (6). P. 989–996. 10. Ziegler A.G., Nepom G.T. Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes // Immunity. 2010, Apr 23. Vol. 32 (4). P. 468–478. doi: 10.1016/j.immuni.2010.03.018. 11. Besser R.E.J., Ng S.M., Gregory J.W. et al. // Arch Dis Child. 2022. Vol. 107 (9). P. 790–795. 12. Туз В.В., Макина О.В. Марьина О.И. Тяжесть течения диабетического кетоацидоза при впервые выявленном сахарном диабете 1-го типа. Материалы ежегодной конференции детских эндокринологов ЦФО «Неотложные состояния в детской эндокринологии». 2022. С. 141–142. 13. Султанова Л.М., Гайсина Л.Р., Шайдуллина М.Р. Диагностика и лечение кетоацидоза при сахарном диабете у детей // ПМ. 2008. № 27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-ketoatsidoza-pri-saharnom-diabete-u-detey> (дата обращения: 03.10.2024).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. АО «Санофи Россия». 125375, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00. Факс: +7 (495) 721-14-11. www.sanofi.ru. MAT-RU-2404649-1.0-12/2024.

Реклама

FOCUS Эндокринология

научно-практический журнал

2025 / том 6 / № 2

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

Ушанова Ф. О.
e-mail: focus-endo@yandex.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: 30.05.2025

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 медико-стоматологический 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 / № 2

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

Fatima O. Ushanova
e-mail: focus-endo@yandex.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. Kislyak, 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 Continuing 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

Кардио-метаболические характеристики пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек
Валентович В.В., Скуридина Д.В., Забродина Т.Н.
6

Особенности суточного профиля артериального давления у молодых мужчин с ожирением
Теплова А.С., Хидирова Л.С.
12

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

«Кардиогенный диабет»: известное влияние, неизвестные механизмы
Демидова Т.Ю., Пантелеева С.В., Ушанова Ф.О.
21

Инсулинорезистентность как ключевой фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при предиабете: возможности раннего терапевтического воздействия
Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С.
29

Нарушения сердечного ритма и СД: что нужно знать клиницисту
Надыбина М.Н., Ушанова Ф.О., Измайлова Т.Я.
38

Сердечно-сосудистые эффекты семаглутида: многогранные механизмы системной органопротекции
Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Алиева М.А.
47

Роль интенсивного контроля артериального давления при сахарном диабете
Пантелеева С.В., Измайлова М.Я.
58

Исходы, сообщаемые пациентами при деинтенсификации сложных режимов инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа
Яновская Е.А., Яновская М.Е.
64

Неалкогольная жировая болезнь печени как звено кардиометаболического континуума: фокус на гипертриглицеридемию
Демидова Т.Ю., Багилова А. Р., Ушанова Ф.О.
68

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клиническое наблюдение амбулаторного пациента мужского пола молодого возраста с нетипичным течением подострого тиреоидита
Карпенко Д.Г., Врублевский А.Н., Махова У.В.
76

Клинический случай использования системы закрытой петли в терапии сахарного диабета 1 типа
Теплова А. С., Пархоменко А.Д., Петросян К.А.
82

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Cardio-metabolic characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Valentovich V.V., Skuridina D.V., Zabrodina T.N.

6

Features of the daily blood pressure profile in obese young men

Teplova A.S., Khidirova L.S.

12

LITERATURE REVIEW

«Cardiogenic diabetes»: Known influence, unknown mechanisms

Demidova T.Yu., Panteleeva S.V., Ushanova F.O.

21

Insulin resistance as a key risk factor for cardiovascular complications in prediabetes: Early therapeutic options

Skuridina D.V., Demidova T.Yu., Chasovskaya Y.S.

29

Cardiac arrhythmias and diabetes mellitus: What a clinician needs to know

Nadybina M.N., Ushanova F.O., Izmaylova T.Ya.

38

Cardiovascular effects of semaglutide: Multifaceted mechanisms of systemic organoprotection

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya., Alieva M.A.

47

The role of intensive blood pressure control in diabetes mellitus

Panteleeva S.V., Izmailova M.Ya.

58

Outcomes reported by patients during de-intensification of complex insulin therapy regimens for type 2 diabetes mellitus

Yanovskaya E.A., Yanovskaya M.E.

64

Non-alcoholic fatty liver disease as a link in the cardiometabolic continuum: Focus on hypertriglyceridemia

Demidova T.Yu., Bagilova A.R., Ushanova F.O.

68

CLINICAL CASE

Clinical observation of a young male outpatient with an atypical course of subacute thyroiditis

Karpenko D.G., Vrublevskiy A.N., Makhova U.V.

76

A clinical case of the use of a closed loop system in the treatment of type 1 diabetes mellitus

Teplova A.S., Parkhomenko A.D., Petrosyan K.A.

82

Слово главного редактора

Уважаемые коллеги, дорогие читатели!



Рада предложить вашему вниманию новый номер нашего научного журнала, посвященного актуальным вопросам кардиоэндокринологии — области, объединяющей кардиологические, эндокринологические и метаболические проблемы современного здравоохранения. В этом выпуске традиционно собраны как оригинальные статьи, так и обзорные материалы, которые отражают современные достижения и вызовы, стоящие перед специалистами в этой динамично развивающейся области, а также интересные примеры клинических случаев из реальной медицинской практики.

В соответствии с заявленной темой номер открывает блок научных статей, представляющих данные по оценке кардиометаболических характеристик пациентов с СД 2 типа и ХБП, особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с ожирением и нарушений сердечного ритма при СД. Эти исследования подчеркивают важность своевременной диагностики и персонализированного подхода к лечению с учетом современных фармакологических возможностей.

Вы сможете познакомиться с новыми обзорными данными, объясняющими взаимосвязь между кардиологическими заболеваниями и СД, мы обсудим новые механизмы влияния инсулинорезистентности на формирование сердечно-сосудистых осложнений, а также роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии кардиометаболического континуума с фокусом на гипертриглицеридемию. Вы познакомитесь с последними новостями в области кардиопротективных эффектов семаглутида, которые имеют большую медико-социальную значимость, особенностями системной гемодинамики и потребностью интенсивного контроля АД при СД, с понятием «предгипертония» и рекомендациями по управлению, что особенно актуально в свете многообразия сегодняшних терапевтических возможностей. В данном номере мы коснемся потребности деинтенсификации лечения отдельных категорий пациентов с СД 2 типа и возможностям упрощения сложных режимов инсулинотерапии. Эти новые тренды доказали свою обоснованность с позиции влияния на качество жизни пациентов и улучшения общего прогноза у таких больных.

Клинические случаи, включенные в этот номер, демонстрируют серьезные достижения в управлении СД 1 типа на примере использования системы замкнутой петли у пациента с длительным стажем и будут интересны практикующему врачу. Мы представим вашему вниманию результаты наблюдения за амбулаторными пациентами мужского пола молодого возраста с нетипичным течением подострого тиреоидита.

Надеюсь, что материалы этого выпуска вас заинтересуют и будут полезны для вашей клинической деятельности. Желаю приятного чтения!

*Главный редактор журнала,
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ
ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский университет)*

Т.Ю. Демидова



Кардиометаболические характеристики пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

Валентович В.В., Скуридина Д.В., Забродина Т.Н.

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Кардио-рено-метаболическое здоровье – это современная междисциплинарная концепция, отражающая взаимосвязь между метаболическими нарушениями, заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы. Эта взаимосвязь играет ключевую роль в развитии ряда социально-значимых заболеваний и их осложнений.

Цель. Определить роль хронической болезни почек (ХБП) в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД2.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 пациентов с СД2, госпитализированных в отделение эндокринологии ГКБ им. В.П. Демикова в период с 01.09 по 30.11.2024. Всем пациентам проводилось комплексное обследование: оценка антропометрических показателей, лабораторных параметров, инструментальные методы исследования. Участники были разделены на две группы: в группу 1 вошли 37 пациентов с подтвержденной ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI <60 мл/мин/1,73 м²), в группу 2 – 63 пациента без ХБП (СКФ по формуле СКД-EPI >60 мл/мин/1,73 м²). Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился в программах Jamovi.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 68,56±7,3 года (95% доверительный интервал (ДИ): 50–89), средний стаж СД2 – 12,05±8,14 года (95% ДИ: 3–42), средний уровень гликированного гемоглобина – 8,9±2,14 % (95% ДИ: 5,5–15,1). В группе 1 (n=37) кардиоваскулярные осложнения отмечались у 25 (67,56%), в группе 2 (n=63) – у 29 (46%) человек. Все исследуемые осложнения с большей частотой наблюдались в группе 1: острый инфаркт миокарда – на 1,8%, острые нарушения мозгового кровообращения – на 11%, заболевания артерий нижних конечностей – на 6,5%, хроническая сердечная недостаточность – на 18,1% чаще. Два и более кардиоваскулярных осложнения встречались чаще в группе 1 на 13,2% (p=0,024, по критерию хи-квадрат Пирсона).

Заключение. Проведенное исследование позволило выявить значимые различия в кардиометаболических характеристиках у пациентов с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия ХБП. У пациентов с СД2 и ХБП (группа 1) кардиоваскулярные осложнения встречались значительно чаще (67,56%), чем у пациентов без ХБП (46%). Это говорит о том, что ХБП является независимым фактором риска развития ССЗ у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, кардио-рено-метаболическое здоровье.

Для цитирования: Валентович В.В., Скуридина Д.В., Забродина Т.Н. Кардиометаболические характеристики пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 6–10. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-01



Cardio-metabolic characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Valentovich V.V., Skuridina D.V., Zabrodina T.N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Background. Cardio-reno-metabolic health is a modern interdisciplinary concept reflecting the relationship between metabolic disorders, kidney diseases and the cardiovascular system. This relationship plays a key role in the development of a number of socially significant diseases and their complications.

The aim: to determine the role of chronic kidney disease (CKD) in the development of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. The study included 100 patients with T2DM who were hospitalized in the Department of Endocrinology of the V.P. Demikhov State Clinical Hospital from 09/01/24 to 11/30/24. All patients underwent a comprehensive examination: assessment of anthropometric indicators, laboratory parameters, and instrumental examination methods. The patients were divided into two groups. The first group included 37 patients with confirmed CKD (GFR according to the CKD-EPI formula <60 ml/min/1.73 m²), the second group included 63 patients without CKD (GFR according to the CKD-EPI formula >60 ml/min/1.73 m²). The initial information was systematized and the results visualized in Microsoft Office Excel 2016 spreadsheets. Statistical analysis was performed in Jamovi programs.

Results. The average age of patients was 68.56±7.3 years (95% CI: 50-89), the average length of T2DM was 12.05±8.14 years (95% CI: 3-42). The average level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) was 8.9±2.14 % (95% CI: 5.5-15.1). In group 1 (n=37), cardiovascular complications occurred in 25 people (67.56%). In group 2 (n=63), complications were observed in 29 people (46%). All the studied complications were

more common in group 1: acute myocardial infarction was more common by 1.8%, stroke by 11%, arterial diseases of lower extremities by 6.5%, chronic heart failure by 18.1%. Two or more cardiovascular complications were more common in group 1 by 13.2% ($p=0.024$, according to Pearson's chi-squared criterion).

Conclusion. The study revealed significant differences in cardio-metabolic characteristics in patients with T2DM, depending on the presence or absence of CKD. In patients with T2DM and CKD (group 1), cardiovascular complications were significantly more common (67.56%) than in patients without CKD (46%). This suggests that CKD is an independent risk factor for developing CVD in patients with T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, atherosclerotic cardiovascular diseases, cardio-reno-metabolic health.

For citation: Valentovich V.V., Skuridina D.V., Zabrodina T.N. Cardio-metabolic characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 6–10. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-01

Введение

Кардио-рено-метаболическое здоровье (КРМЗ) — это современная междисциплинарная концепция, отражающая взаимосвязь между метаболическими нарушениями, заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы. Согласно определению Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), кардио-рено-метаболический синдром (КРМС) представляет собой системное расстройство, характеризующееся патологической взаимосвязью между ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2), хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт [1–3].

Особое внимание уделяется пациентам с СД2, у которых риск развития как ССЗ, так и ХБП значительно выше, чем в общей популяции [4, 5]. Это связано с наличием у этих заболеваний общих патогенетических механизмов, таких как инсулинорезистентность (ИР), системное воспаление и окислительный стресс, которые способствуют прогрессированию кардио-рено-метаболических нарушений [6, 7]. По данным многочисленных исследований, снижение функции почек ассоциировано с повышением сердечно-сосудистого риска. Сочетание заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек получило название кардиоренального синдрома. Наличие ХБП у пациентов с ССЗ повышает риск смерти в 10–20 раз [8].

Одним из методов оценки ИР служит определение индекса TyG (Triglyceride-glucose index – триглицеридно-глюкозный индекс), который напрямую коррелирует с риском развития ССЗ как у пациентов с СД, так и в общей популяции [7]. Для его расчета применяется следующая формула: $TyG = \ln [\text{уровень ТГ натошак (мг/дл)} \times \text{глюкоза натошак (мг/дл)}] / 2$. Согласно актуальным исследованиям, ИР соответствует значению индекса TyG, равному 4,49 [9].

Цель исследования

Установить роль ХБП в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) у пациентов с СД2.

В задачи исследования входила оценка частоты встречаемости в анамнезе острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), заболеваний артерий нижних конечностей

(ЗАНК) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также определение ИР с использованием индекса TyG у пациентов с СД 2 типа в группе с наличием подтвержденной ХБП и без нее.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

В период с 01.09 по 30.11.2024 было проведено одномоментное обсервационное исследование, в которое вошли 100 пациентов с СД2, госпитализированных в отделение эндокринологии ГКБ им. В.П. Демикова (55 женщин и 45 мужчин).

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз СД2, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: острые состояния, требовавшие интенсивной терапии, на момент включения в исследование, беременность, онкологические заболевания.

Методы обследования

Всем участникам выполнялось комплексное обследование, включавшее оценку антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела), лабораторных параметров (гликированный гемоглобин (HbA1c), глюкоза плазмы крови натощак, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле СКД-ЕР1, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды), расчет индекса ИР TyG, инструментальные методы обследования (эхокардиография (ЭхоКГ) для оценки фракции выброса, электрокардиография (ЭКГ) для выявления нарушений ритма и проводимости, ультразвуковое исследование почек и сосудов нижних конечностей).

Статистический анализ

Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился в программах Jamovi. Для оценки различий между группами использовались критерии хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента Пирсона. Уровень статистической значимости был принят за $p < 0,05$.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Значения, Ме [Q1–Q3]
Количество участников, n	100 пациентов (45 мужчин, 55 женщины)
Средний возраст, лет	68,56±7,3 (95% ДИ: 50–89)
Средний стаж, лет	12,05±8,14 (95% ДИ: 3–42)
Средний уровень HbA1c, %	8,9±2,14 (95% ДИ: 5,5–15,1)
Средний уровень ИМТ, кг/м ²	32,58±7,18 (95% ДИ: 17,3–52,4)

Примечания: Ме – медиана; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; HbA1c – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; ДИ – доверительный интервал.

Результаты

Общая характеристика пациентов

Средний возраст пациентов составил 68,56±7,3 года (95% доверительный интервал (ДИ): 50–89), средний стаж СД2 – 12,05±8,14 года (95% ДИ: 3–42), средний уровень HbA1c – 8,9±2,14% (95% ДИ: 5,5–15,1). Избыточную массу тела имели 30% пациентов (n=30), ожирение 1 степени (30–34,9 кг/м²) – 22% (n=22), 2 степени (35–39,9 кг/м²) – 23% (n=23), 3 степени (≥40 кг/м²) – 15% (n=15). Средний ИМТ в общей группе составил 32,58±7,18 кг/м² (95% ДИ: 17,3–52,4). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*.

Участники исследования были разделены на две группы. В группу 1 вошли пациенты с подтвержденной ХБП (СКФ по формуле СКD-EPI <60 мл/мин/1,73 м²),

в группу 2 – пациенты без ХБП (СКФ по формуле СКD-EPI >60 мл/мин/1,73 м²). Обе группы были сопоставимы по уровню HbA1c и стажу диабета.

В группе 1 (n=37) сердечно-сосудистые осложнения встречались у 25 (67,56%) человек. Средний возраст пациентов данной группы составил 72±7,3 года (95% ДИ: 60–89), медиана TUG – 4,97 [4,05; 5,59] (*табл. 2*). ОИМ наблюдался у 13 (35,1%), ОНМК – у 7 (18,9%), ЗАНК – у 3 (8,1%), ХСН – у 12 (32,4%) больных (*рис. 1*). Сочетание ХСН и ОИМ имело место у 5 (13,5%), ХСН и ОНМК – у 3 (8,1%), ХСН, ОНМК и ОИМ – у 1 (2,7%) пациента (*рис. 2*).

В группе 2 (n=63) осложнения отмечались у 29 (46%) человек. Средний возраст пациентов этой группы составил 68,56±7,3 года (95% ДИ: 50–89), медиана TUG – 4,92 [4,2; 5,58] (*табл. 2*). ОИМ был

Таблица 2. Сравнительный анализ основных исследуемых показателей у пациентов с хронической болезнью почек (группа 1) и без нее (группа 2)

Параметры	Группа 1, M±SD, Ме [Q1–Q3]	Группа 2, M±SD, Ме [Q1–Q3]	Статистическая значимость различий
Количество участников, n	37	63	
Возраст, лет	72±7,3 (95% ДИ: 60–89)	66±6,5 (95% ДИ: 50–84)	p < 0,001
Стаж, лет	13,64±9,3 (95% ДИ: 3–42)	11,1±7,3 (95% ДИ: 3–32)	p=0,14
HbA1c, %	8,73±2,35 (95% ДИ: 5,5–13,9)	9,01±2 (95% ДИ: 5,8–15,1)	p=0,54
TUG	4,97 [4,05; 5,59]	4,92 [4,2; 5,58]	p=0,85
Кардиоваскулярные осложнения, n (%)	25 (67,56%)	29 (46%)	χ ² (p=0,037), критерий Фишера (p=0,048)
ОИМ, n (%)	13 (35,1%)	21 (33,3%)	χ ² (p=0,841), критерий Фишера (p=0,840)
ОНМК, n (%)	7 (18,9%)	5 (7,9%)	%, χ ² (p=0,048), критерий Фишера (p=0,048)
ЗАНК, n (%)	3 (8,1%)	1 (1,6%)	%, χ ² (p=0,123), критерий Фишера (p=0,136)
ХСН, n (%)	12 (32,4%)	9 (14,3%)	χ ² (p=0,019), критерий Фишера (p=0,028)
Два и более кардиоваскулярных осложнения, n (%)	9 (24,3%)	7 (11,1%)	χ ² (p=0,024)

Примечания: M±SD – среднее арифметическое ± стандартное отклонение; Ме – медиана; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; HbA1c – гликированный гемоглобин; TUG – триглицеридно-глюкозный индекс ((Triglyceride-glucose index); ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ДИ – доверительный интервал.

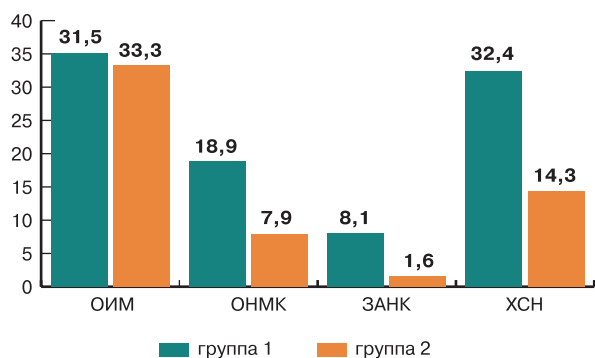


Рисунок 1. Сравнительная характеристика частоты встречаемости атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у исследованных пациентов с хронической болезнью почек и без нее. ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЗАНК – заболевание артерий нижних конечностей; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

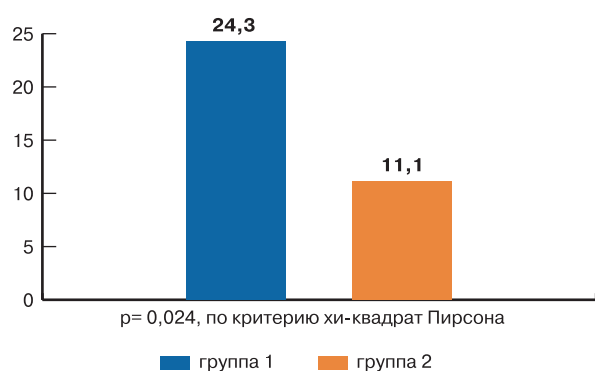


Рисунок 2. Процент исследованных пациентов с множественными сердечно-сосудистыми осложнениями

у 21 (33,3%), ОНМК – у 5 (7,9%), ЗАНК – у 1 (1,6%), ХСН – у 9 (14,3%) больных (рис. 1). Сочетание ХСН и ОИМ наблюдалось у 7 (11,1%) человек (рис. 2). Таким образом, два и более сердечно-сосудистых осложнения на 13,2% чаще встречались в группе 1 ($p=0,024$ по критерию хи-квадрат Пирсона).

При сравнительном анализе частоты встречаемости отдельных нозологических компонентов установлено, что ОИМ в группе 1 отмечался на 1,8% чаще, однако эта разница не достигла статистической значимости (35,1 против 33,3%, χ^2 ($p=0,841$), критерий Фишера ($p=0,840$)). ОНМК в группе 1 наблюдался достоверно чаще, чем в группе 2, на 11% (18,9 против 7,9%, χ^2 ($p=0,048$), критерий Фишера ($p=0,048$)). ЗАНК также встречался чаще в группе 1 (на 6,5%), хотя это различие не достигло статистической значимости (8,1 против 1,6%, χ^2 ($p=0,123$), критерий Фишера ($p=0,136$)). При этом ХСН в группе 1 регистрировалась достоверно чаще на 18,1% (32,4 против 14,3%) χ^2 ($p=0,019$), критерий Фишера ($p=0,028$)).

Кроме того, была выявлена умеренная отрицательная корреляция между возрастом пациентов и СКФ ($r=-0,452$, $p < 0,001$). Однако разница медиан индекса TUG между группами (4,97 в группе 1 против 4,92 в группе 2) не достигла статистической значимости.

Обсуждение

Полученные нами результаты согласуются с данными последних исследований, подчеркивающих важность комплексного подхода к управлению кардио-рено-метаболическим здоровьем у пациентов с СД2 [1, 2]. Более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП подтверждает роль почечной дисфункции как независимого фактора сердечно-сосудистого риска [4, 6].

Роль ХБП в повышении сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД2

Согласно данным исследования Chao C.T. et al. (2021), больные с СД2 и ХБП имели значительно более высокий риск смертности (отношение рисков (ОР) 1,1; 95% ДИ: 1,06–1,14), сердечной недостаточности (ОР 1,282; 95% ДИ: 1,19–1,38), ОИМ (ОР 1,16, 95% ДИ 1,04–1,3) и заболеваний периферических сосудов (ОР 1,277; 95% ДИ: 1,08–1,52) по сравнению с пациентами без ХБП [10]. Согласно другому исследованию, включившему 305 пациентов с расчетной СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², 39% из них имели сопутствующие ССЗ [11]. Анализ немецких баз данных DPV и DIVE показал, что частота всех сопутствующих заболеваний – инсульта, ретинопатии, ишемической болезни сердца (включая инфаркт миокарда), заболеваний периферических артерий и осложнений диабетической стопы (включая ампутации) – была достоверно выше среди больных с СД2 с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП (все $p < 0,001$) [12]. Наши результаты согласуются с этими данными в плане повышения риска развития у ХСН и ОНМК при сочетании СД2 и ХБП. Вместе с тем в рамках проведенного исследования не было получено статистически значимого повышения риска ОИМ и ЗАНК у пациентов с СД2 и ХБП по сравнению с теми, у кого ХБП отсутствовала. Это может быть связано с недостаточным объемом выборки.

Роль микроальбуминурии и поражения почек

Поражение почек, в частности микроальбуминурия (МАУ), является важным маркером кардио-рено-метаболического риска. МАУ свидетельствует о нарушении эндотелиальной функции и часто ассоциируется с поражением других органов-мишеней, таких как сетчатка глаза и миокард. В литературе представлены данные о том, что наличие МАУ увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в 10 раз, что делает ее важным прогностическим параметром [13]. Крупное исследование сосудистых осложнений диабета (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes), в котором приняли участие 1260 пациентов с СД1 и 3483 с СД2 продемонстрировало, что протеинурия увеличивает смертность в 1,3–3,1 раза в зависимости от типа диабета, пола и возраста. Также была обнаружена ее связь с повышенным риском инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти [8]. В нашем исследовании

оценка МАУ не выполнялась по причине отсутствия использования этого лабораторного метода в рамках госпитализации в стационар, что стало ограничением для полного определения функционального состояния почек.

Заключение

Представленное исследование позволило выявить значимые различия в кардиометаболических характеристиках у пациентов с СД2 в зависимости от наличия или отсутствия ХБП. У участников с СД2 и ХБП (группа 1) кардиоваскулярные осложнения встречались значительно чаще (67,56%), чем у пациентов без ХБП (46%). Это на реальных клинических данных подтверждает тот факт, что ХБП выступает независимым фактором риска развития ССЗ у пациентов с СД2.

Полученные нами данные также подчеркивают значительную роль ИР в развитии кардио-рено-метаболических осложнений. Так, у пациентов с ХБП наблюдалась более высокая медиана индекса TUG (4,97

против 4,92), что указывает на более выраженную ИР в этой группе.

Наличие МАУ у пациентов с ХБП свидетельствует о нарушении эндотелиальной функции и ассоциируется с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Это подчеркивает важность раннего выявления МАУ для своевременного начала профилактических мероприятий.

В целом результаты нашего исследования подтверждают необходимость комплексного подхода к управлению кардио-рено-метаболическим здоровьем у пациентов с СД2. Он должен включать раннее выявление факторов риска (ИР, артериальная гипертензия, МАУ, дислипидемия), назначение органопротективной терапии (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II / финеренон, статины, эзетимиб) и междисциплинарное ведение пациентов.

Литература/References

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 148(20): 1606–35. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184.
2. Измайлова М.Я., Демидова Т.Ю., Валентович В.В. Кардио-рено-метаболическое здоровье: обсуждаем рекомендации Американской кардиологической ассоциации. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 5(2): 35–45. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-16.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227–37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2019; 9(1): 5–22. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
5. Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Роль метаболических нарушений в прогрессировании ренальной дисфункции у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Медицинский Совет*. 2019; (6): 170–175. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-170-175.
6. Румянцев А.Ш., Шишкин А.Н., Минкин С.Р., Шевелева М.А. Особенности кардиоренального континуума у пациентов с метаболическим синдромом. *Нефрология*. 2016; 20(5): 75–83.
7. 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; 5(1): 6–13. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-01.
8. Бондарь И.А., Климентов В.В. Нефрокардиальный синдром при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2003; 6(4): 58–64. doi: 10.14341/DM7652.
9. Simental-Mendia L.E., Rodríguez-Moran M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008; 6(4): 299–304. doi: 10.1089/met.2008.0034.
10. Chao CT, Lee SY, Wang J et al. The risk trajectory of different cardiovascular morbidities associated with chronic kidney disease among patients with newly diagnosed diabetes mellitus: A propensity score-matched cohort analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 86. doi: 10.1186/s12933-021-01279-6.
11. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Савельева С.А. с соавт. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2013; 85(9): 69–76.
12. Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G et al. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: An analysis of the German DPV and DIVE databases. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1): 33. doi: 10.1186/s12933-019-0837-x.
13. Бобкова И.Н. Роль гиперактивации минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, перспективы применения селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов. *Терапевтический архив*. 2023; 95(9): 796–801. doi: 10.26442/00403660.2023.09.202367.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Валентович Валерия Владимировна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0009-0000-1113-2103; e-mail: valeria.valentovich@yandex.ru

Скуридина Дарья Викторовна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

Забродина Татьяна Николаевна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0009-0001-0320-2308; e-mail: tatyana.kondrateva.1999@bk.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 08.03.2025. Рецензия получена 28.03.2025. Принята к публикации 23.04.2025.

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

*Valeria V. Valentovich — clinical resident of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0000-1113-2103; e-mail: valeria.valentovich@yandex.ru

Daria V. Skuridina — assistant at the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

Tatyana N. Zabrodina — clinical resident of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0001-0320-2308; e-mail: tatyana.kondrateva.1999@bk.ru

*Corresponding author.

Received: 08.03.2025. Revision Received: 28.03.2025. Accepted: 23.04.2025.

РАССЧИТАЙТЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК ВАШЕГО ПАЦИЕНТА

с учетом коморбидных состояний
и уровня ХС нЛВП



ИНТЕРАКТИВНЫЙ КАЛЬКУЛЯТОР



Поможет легко и быстро
рассчитать десятилетний
риск ССЗ



Подскажет алгоритмы достижения
целей терапии по параметрам
липидного спектра



Оптимальные уровни липидных параметров в зависимости от категории риска¹

ПАРАМЕТР	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ХС ЛНП, ммоль/л	< 3,0	< 2,6	< 1,8*	< 1,4*
ХС ЛВП, ммоль/л	Мужчины > 1,0;	женщины > 1,2 для всех категорий риска		
ХС нЛВП, ммоль/л	x	x	< 2,6	< 2,2
ТГ, ммоль/л	< 1,7 для всех категорий риска			
Лп(а), мг/дл	< 50		< 30	

ТГ > 2,3 ммоль/л

Пациентам с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендовано добавить **фенофибрат**** (предпочтительно в одной таблетке**) или **препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза в день¹**

Трайкор® — первый и единственный микронизированный
фенофибрат в виде наночастиц в России²



Трайкор® 145 мг
произведен по технологии **Nanocrystal³**

Фенофибрат в виде наночастиц достоверно эффективнее
снижает атерогенные показатели липидного профиля,
чем обычная форма фенофибрата при добавлении к статинам⁴



ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС нЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности; ЛП(а) — липопротеид(а); Nanocrystal — нанокристал. * И снижение ХС ЛНП > 50% от исходного уровня. ** Зарегистрирован препарат фенофибрат 145 мг + розувастатин 10 мг (Супрозафен). 1. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1. Дата доступа: 17.02.2025. 2. По данным государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspxs=%D1%84%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%B1%D1%80%D0%B0%D1%82&m=INN> Дата доступа: 28.01.2025. 3. Jens-Uwe A H Junghanns & Rainer H Müller (2008) Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications, International Journal of Nanomedicine, 3, 3, 295–310. DOI: 10.2147/ijn.s595. 4. Maciejewski, Stephanie, and Daniel Hilleman. «Effectiveness of a Fenofibrate 145-mg Nanoparticle Tablet Formulation Compared with the Standard 160-mg Tablet in Patients with Coronary Heart Disease and Dyslipidemia». Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy 28.5 (2008): 570–575.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



Особенности суточного профиля артериального давления у молодых мужчин с ожирением

Теплова А.С., Хидирова Л.С.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) у пациентов с ожирением часто носит маскированный (скрытый) характер и проявляется повышением артериального давления (АД) в ночные часы, что затрудняет диагностику этого заболевания при офисном измерении АД. Суточный мониторинг артериального давления (СМАД) служит эффективным инструментом диагностики АГ и оценки эффективности лечения у пациентов с ожирением.

Цель. Выявить особенности профиля АГ по данным СМАД у молодых пациентов мужского пола, страдающих ожирением.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 102 пациента мужского пола с АГ и ожирением, госпитализированные в эндокринологическое отделение ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова по направлению районного военного комиссариата с целью дообследования по поводу ожирения.

Результаты. Медиана возраста участников исследования составила 23 [21; 25] года, индекса массы тела (ИМТ) – 40 [32; 53] кг/м². На момент пребывания в стационаре пациенты не получали антигипертензивную терапию. В группах пациентов с ожирением 2 и 3 степени медианы среднесуточных показателей составили соответственно 125,00 [105,50; 131,00] и 129,00 [120,50; 136,50] мм рт. ст. для систолического АД ($p=0,180$) и 80,00 [75,00; 89,00] и 81,00 [73,50; 89,75] мм рт. ст. для диастолического АД ($p=0,937$). Анализ распределения пациентов по типу суточной кривой показал, что 31,4% ($n=32$) из них относились к типу «диппер», 52,9% ($n=54$) – к «нон-дипперам», 8,8% ($n=9$) – к «найт-пикерам», 6,9% ($n=7$) – к «овер-дипперам». Распределение медиан ИМТ в данных группах выглядело следующим образом: 39,45 [37,08; 42,40], 40,60 [38,35; 41,65], 39,40 [37,80; 39,90] и 40,10 [39,75; 45,25] кг/м² соответственно.

Заключение. Большинство исследованных пациентов по типу суточной кривой относились к «нон-дипперам», то есть имели недостаточное снижение АД в ночные часы. Кроме того, у более половины пациентов отмечалась ночная АГ, что является фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, суточный мониторинг артериального давления, ночная артериальная гипертензия, маскированная артериальная гипертензия.

Для цитирования: Теплова А.С., Хидирова Л.С. Особенности суточного профиля артериального давления у молодых мужчин с ожирением. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 12–20. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-02



Features of the daily blood pressure profile in obese young men

Teplova A.S., Khidirova L.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Background. Arterial hypertension (AH) in obese patients is often masked (hidden) and is manifested by an increase in blood pressure (BP) at night, which makes it difficult to with office blood pressure measurement. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is an effective tool for diagnosing hypertension and evaluating the effectiveness of treatment in obese patients.

The aim: to identify the features of the hypertension profile according to the ABPM data in obese young male patients.

Materials and methods. A prospective observational study was conducted, which included 102 male patients with hypertension and obesity who were hospitalized in the endocrinology department of the V.P. Demikhov State Clinical Hospital.

Results. The median age of the patients was 23 [21; 25] years; body mass index (BMI) 40 [32; 53] kg/m². The patients did not receive antihypertensive therapy. In the groups of patients with grade 2 and 3 obesity, the median daily averages were 125.00 [105.50; 131.00] and 129.00 [120.50; 136.50] mmHg, respectively, for SBP ($p=0.180$) and 80.00 [75.00; 89.00] and 81.00 [73.50; 89.75] mmHg for DBP ($p=0.937$). 31.4% ($n=32$) of patients are of the "dipper" type, 52.9% ($n=54$) are "non-dippers", 8.8% ($n=9$) are "night pickers", 6.9% ($n=7$) "over-dippers". The median BMI in these groups was as follows: 39.45 [37.08; 42.40], 40.60 [38.35; 41.65], 39.40 [37.80; 39.90] and 40.10 [39.75; 45.25] kg/m², respectively.

Conclusions. Most patients are classified as "non-dippers", that is, they have an insufficient decrease in blood pressure at night, in addition, more than half of the patients have nocturnal hypertension, which is a risk factor for adverse cardiovascular outcomes.

Key words: obesity, arterial hypertension, daily blood pressure monitoring, nocturnal arterial hypertension, masked arterial hypertension.

For citation: Teplova A.S., Khidirova L.S. Features of the daily blood pressure profile in obese young men. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 12–20. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-02

Введение

Ожирение — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме и требующее долгосрочного, практически пожизненного лечения, целью которого является снижение риска / предотвращение развития коморбидных состояний, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных. Одно из наиболее частых коморбидных состояний у пациентов с ожирением — артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой среди пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² достигает 40% [1]. Ряд авторов относит АГ у пациентов с ожирением к особому фенотипу эссенциальной АГ из-за ее явной этиологической связи с ожирением, а также уникальности патогенеза и клинических проявлений [1].

Основными звеньями АГ при ожирении являются накопление висцерального жира и его механическое влияние на органы и внутрибрюшное давление, отложение жира в сосудистой стенке, характерные для ожирения гемодинамические изменения, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и минералокортикоидных рецепторов, а также гормональная дисфункция жировой ткани (рис. 1).

Накопление эктопированной жировой ткани в почках и вокруг них приводит к повышению внутрибрюшного давления, что способствует сдавлению почечных вен, лимфатических сосудов, мочеточников и почечной паренхимы. Помимо сжатия почек, жировая ткань способствует повышению внутриклубочкового давления, развитию воспаления и экспансии внеклеточного матрикса мозгового вещества почек, что усугубляет нарушение функции почек [2].

Механическая компрессия почек становится причиной повышения реабсорбции натрия, вследствие

чего снижается доставка NaCl в macula densa. По этой причине снижается сопротивление в приносящей артериоле, и происходят увеличение почечного кровотока и повышение секреции ренина плазмы. Известно, что, помимо повышения секреции ренина, у пациентов с ожирением также возрастают уровни ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензина II, альдостерона. Повышение синтеза элементов РААС вместе с увеличением внутрибрюшного давления и активацией симпатической нервной системы (СНС) являются элементами активации РААС, одного из важных патогенетических звеньев АГ при ожирении [3].

Ввиду увеличения объема внеклеточной жидкости и усиления кровотока во многих тканях у пациентов с ожирением происходит повышение сердечного выброса и венозного возврата, что также частично ассоциировано с необходимостью кровоснабжения избыточного количества жировой ткани. Усиление кровотока связано с функциональным расширением сосудов. Известно, что у пациентов с ожирением также повышается артериальная жесткость, причем ее увеличение коррелирует с ИМТ, окружностью талии (ОТ) и соотношением талия-бедра и не зависит от расово-половых характеристик [4].

Еще одно важное звено патогенеза АГ при ожирении — хроническое повышение уровня лептина и лептинорезистентность. Феномен резистентности к лептину ассоциирован со снижением его влияния на СНС и уменьшением его анорексигенного эффекта [5].

Помимо вышеперечисленного, среди факторов риска АГ у пациентов с ожирением выделяют избыточное потребление соли, системное воспаление и влияние факторов внешней среды, таких как загрязнение окружающей среды, курение, стресс, гиподинамия.

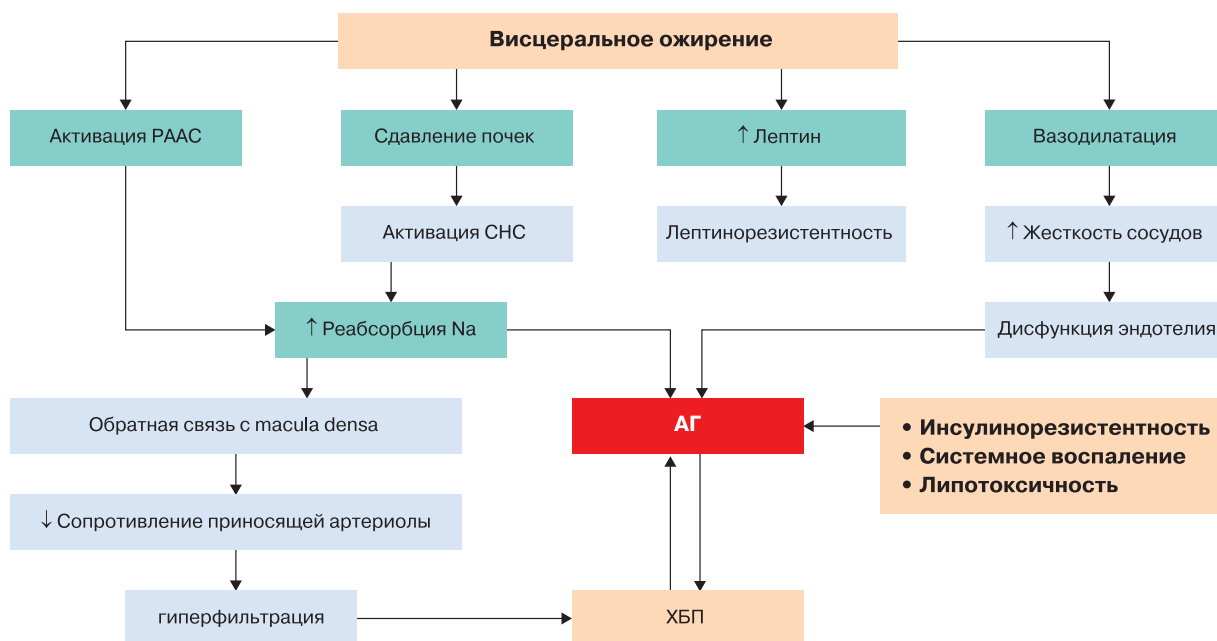


Рисунок 1. Влияние висцерального ожирения на развитие артериальной гипертензии. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СНС – симпатическая нервная система; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек

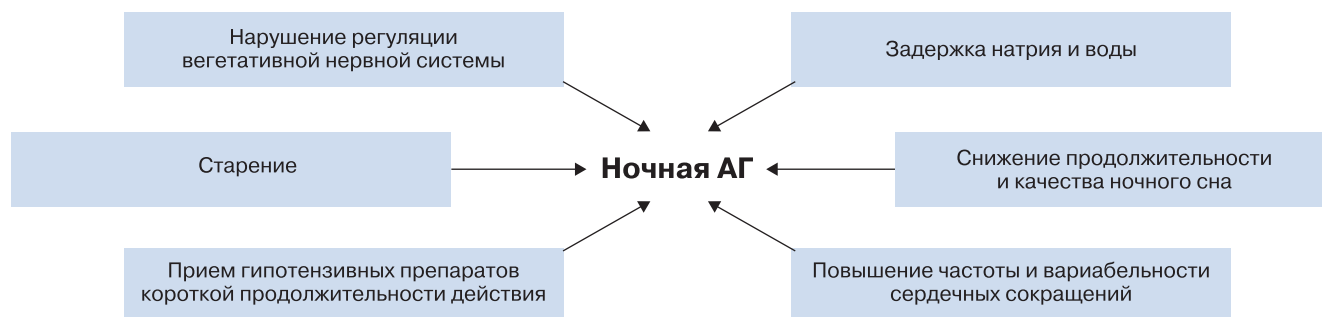


Рисунок 2. Звенья патогенеза ночной артериальной гипертензии. АГ – артериальная гипертензия

Чрезмерное потребление соли пациентами с ожирением объясняется особенностями их питания, а именно преобладанием продуктов животного происхождения и продуктов высокой степени переработки, при приготовлении которых используются большие количества NaCl. Роль пищевой соли в патогенезе АГ заключается в дополнительном отрицательном влиянии на нарушение регуляции РААС, центральной стимуляции СНС, увеличении объема циркулирующей крови, а также повышении активности воспалительных процессов [6].

Вклад системного воспаления в развитие АГ реализуется за счет накопления в клетках сосудов провоспалительных цитокинов и прогрессирования эндотелиальной дисфункции, развития фиброза в сосудах, сердце и почках вследствие активации Т-лимфоцитов при повышении активности центральной нервной системы. Особая роль принадлежит накоплению активных форм кислорода и, как следствие, вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосудов, задержке натрия [7].

Наконец, ряд исследований подчеркивает важность патологического вклада в патогенез АГ у пациентов с ожирением особенностей современного урбанистического образа жизни, главным образом гиподинамии и высокого уровня стресса.

Таким образом, различные этиологические факторы приводят к общим патогенетическим процессам при развитии АГ: ремоделированию сосудов, формированию эндотелиальной дисфункции, повышению активности РААС, дисбалансу симпатического и парасимпатического звеньев нервной системы и вовлечению почечных механизмов (нарушение солевого обмена, секреция вазопрессоров) [1].

Особое внимание в анализе причин АГ у пациентов с ожирением уделяется непосредственной роли висцерального ожирения и феномену липотоксичности. Под липотоксичностью понимаются негативные эффекты длительного влияния избыточного количества жира на ткани и органы. Основными молекулярными механизмами липотоксичности являются окислительный стресс, дисфункция митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума, а также нарушение аутофагии и воспаление. Дисбаланс между потреблением или синтезом и расходом жирных кислот вызывает внутриклеточное накопление свободных жирных кис-

лот (СЖК) и, как следствие, клеточную дисфункцию в органах и тканях, таких как печень, почки, головной мозг, а также сердце и сосуды [8]. Жировая ткань также выступает в качестве эндокринного органа, участвуя в регуляции синтеза ряда гормонов и биологически активных веществ, принимающих участие в патогенезе АГ. Среди них – провоспалительные факторы (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин 6), служащие субстратом системного воспаления, гормоны лептин, адипонектин, резистин и адипсин, регулирующие пищевое поведение, ангиотензиноген, представляющий собой один из элементов РААС [9].

Особенностью течения АГ у пациентов с ожирением является ее маскированный (скрытый) характер у ряда пациентов. Под термином «маскированная артериальная гипертензия» (МАГ) понимается выявление артериального давления (АД) выше целевого уровня по данным суточного мониторирования АД (СМАД) при нормальных показателях офисного АД у нелеченого субъекта [1]. Высокая распространенность МАГ у пациентов с ожирением отмечается в большом количестве современных исследований, а особая ее опасность подтверждается рядом работ, в которых делается вывод о достоверном повышении риска неблагоприятных сосудистых событий при наличии МАГ [10, 11].

Выделяют маскированную дневную АГ, которая более характерна для лиц, испытывающих стресс в дневное время, злоупотребляющих алкоголем или курящих, а также маскированную ночную АГ, которая считается более типичной для больных с ожирением, нарушениями углеводного обмена, ночным обструктивным апноэ сна, хронической болезнью почек (ХБП) [1]. Изучение феномена ночной АГ и нон-диппинга особенно актуально в связи с тем, что ночное АД по сравнению с 24-часовым, дневным и клиническим АД имеет наиболее сильную ассоциацию с сердечно-сосудистой смертностью [11].

Ночная АГ в широком понимании подразумевает повышение АД ночью до ≥ 120 и/или 70 мм рт. ст. вне зависимости от результатов измерений в другое время [12]. Согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2017 г., ночной АГ считается повышение ночного АД $\geq 110/65$ мм рт. ст. [13].

Основные звенья патогенеза ночной АГ представлены на рисунке 2.

Особенности ночной АГ подробно изучались в исследовании J-NOP Nocturnal Blood Pressure Study, в котором приняли участие 2745 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Участникам исследования проводилось домашнее мониторирование с оценкой ночного АД. Ночная АГ даже при оптимальной продолжительности ночного сна ассоциировалась с повышением риска инсульта (отношение рисков (ОР) 2,76; 95% (доверительный интервал (ДИ): 1,26–6,04) [14].

Негативное влияние ночной АГ и феномена нон-диппинга описывается в ряде современных источников литературы. Известно, что нон-диппинг ассоциирован с нарушением внутрисердечной гемодинамики и повышением массы миокарда левого желудочка, а также с артериальной ригидностью, дисфункцией почек и каротидным атеросклерозом. Однако выявленные нарушения не могут быть интерпретированы в зависимости от типа суточной кривой в отрыве от остальных гемодинамических особенностей. Учитывая этот факт, логично предположить, что первостепенное значение приобретает именно феномен ночной АГ, при которой степень повышения АД может служить предиктором поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых катастроф. Помимо этого, оценка нон-диппинга зависит во многом от величины дневного АД, времени сна и бодрствования, а его воспроизведение в условиях исследования крайне затруднительно.

Исследование вопроса ночной АГ показало, что данный феномен является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и ХБП независимо от уровня клинического АД как в общей популяции, так и у пациентов с АГ.

В настоящее время отсутствует доказательный алгоритм в отношении коррекции ночной АГ. В связи с этим первостепенное значение приобретает патофизиологический подход, а именно выявление и устранение потенциальных причин ночной АГ и нон-диппинга. При первичном снижении качества ночного сна необходимы тщательная диагностика и патогенетическое лечение в специализированных центрах. Увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) как причина нарушения суточного профиля АД требует ограничения потребления соли и медикаментозной терапии: применения диуретиков, ингибиторов на-

трий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), антагонистов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина. Выраженное поражение сосудистого русла свидетельствует о преферентности назначения блокаторов кальциевых каналов в рамках монотерапии или в комбинации с ингибиторами РААС [11].

Таким образом, диагностика и лечение АГ, в том числе маскированной (скрытой) ее формы, требует более детального внимания, что может быть достигнуто с помощью распространения применения СМАД среди пациентов.

Цель исследования

Выявить особенности профиля АД по данным СМАД у молодых пациентов мужского пола, страдающих ожирением.

Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 102 пациента мужского пола (возраст от 18 до 29 лет) с АГ и ожирением, госпитализированные в эндокринологическое отделение ГБУЗ ГKB им. В.П. Демикова по направлению районного военного комиссариата с целью дообследования по поводу ожирения. Оценивались клинико-лабораторные характеристики пациентов и показатели СМАД, среди которых среднесуточное, средненочное и среднедневное систолическое и диастолическое АД, пульсовое давление, а также величина утреннего подъема АД. При интерпретации результатов использовались пограничные значения СМАД, соответствующие офисному измерению АД (табл. 1).

При интерпретации показателей СМАД пациенты были разделены на группы в зависимости от типа суточной кривой АД: dipper («диппер»), для которого характерно нормальное снижение АД в ночное время (на 10–20%); non-dipper («нон-диппер») – с недостаточным снижением АД в ночное время (менее чем на 10%); over-dipper («овер-диппер») – с чрезмерным снижением АД в ночное время (более чем на 20%); night-peaker («найт-пикер») – с ночной гипертензией.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы Jamovi.

Таблица 1. Значения, соответствующие систолическому/диастолическому артериальному давлению для клинического, дневного, ночного и 24-часового суточного мониторирования артериального давления [12]

Клиническое АД, мм рт. ст	Среднедневное АД, мм рт. ст	Средненочное АД, мм рт. ст	Среднесуточное АД, мм рт. ст.
120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	140/85	145/90

Примечание: АД – артериальное давление.

Результаты

Общие характеристики выборки

В таблице 2 приведены основные клинико-лабораторные характеристики пациентов общей выборки, оцениваемые в рамках госпитализации. По результатам анализов показателей углеводного и липидного обмена, а также данным анамнеза пациенты не имели дислипидемии и нарушений углеводного обмена. Однако лабораторные параметры, оцененные в рамках госпитализации, не позволяют получить детальной информации о метаболическом статусе пациентов.

По степени ожирения участники были распределены следующим образом: ожирение 1 степени имели 4% (n=4) пациентов (медиана ИМТ в данной группе составила 33,35 [32,85–33,78] кг/м²), ожирение 2 степени – 44,1% (n=45) пациентов (медиана ИМТ 37,70 [37,00–39,20] кг/м²), ожирение 3 степени – 51,9% (n=53) пациентов (медиана ИМТ 41,70 [40,70–45,70] кг/м²). Таким образом, большая часть участников исследования имела морбидное ожирение, что подтверждается показателем медианы ИМТ в общей выборке.

Среди общей выборки пациентов АГ 1 степени была диагностирована у 85,3% (n=87), АГ 2 степени – у 13,7% (n=14) пациентов.

Распределение данных СМАД в общей выборке отражено в таблице 3.

Среднесуточные показатели САД в общей выборке находились в диапазоне между высоконормальным САД (<125 мм рт. ст.) и показателем, соответствующим диагностическому порогу АГ по данным СМАД (<130 мм рт. ст.). В то же время показатель ДАД соста-

вил более 80 мм рт. ст., что соответствует критериям диастолической АГ по данным СМАД.

Анализ среднедневных значений, напротив, указывал на нормальный уровень ДАД (<85 мм рт. ст.) у пациентов, но повышенное САД (<135 мм рт. ст.). Таким образом, в отношении среднедневных показателей можно сделать вывод о наличии систолической АГ у исследованных пациентов.

Средне ночные показатели как САД, так и ДАД не соответствовали критериям нормотензии (<120/70 мм рт. ст.), что говорит о наиболее выраженных нарушениях у исследуемых в ночное время. Повышенное средненочное АД было выявлено у 60,7% (n=62) пациентов.

Нами был рассчитан показатель пульсового давления, медиана которого в исследуемой выборке составила 53 [20,50–59,75] мм рт. ст. Следует напомнить, что показатель более 60 мм рт. ст. не соответствует нормальным пределам и сопряжен с риском поражения органов-мишеней. Медиана пульсового давления в группе пациентов с ожирением 2 степени равнялась 48,00 [16,00–54,50] мм рт. ст., а в группе пациентов с ожирением 3 степени – 55,00 [37,50–61,00] мм рт. ст. (p=0,159). Полученные величины не позволяют говорить о несоответствии рассматриваемого параметра нормальному диапазону, однако они оказались приближены к верхней границе нормы, причем в случае пациентов с ожирением 3 степени установленная медиана пульсового давления превышала аналогичный показатель в группе пациентов с ожирением 2 степени, хотя различия и не были статистически значимыми.

Величина утреннего подъема (ВУП) АД определяется как разница максимального АД (АД макс)

Таблица 2. Клинико-лабораторные характеристики общей выборки

Параметр	Значение, Ме [Q1–Q3], M±SD
Возраст, лет	23 [21;25]
ИМТ, кг/м ²	40 [32; 53]
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,45 [5,10–6,22]
Общий холестерин, ммоль/л	4,61±1,09 (95% ДИ: 4,40–4,83)

Примечания: Ме – медиана; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; M±SD – среднее арифметическое ± стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Анализ данных суточного мониторинга артериального давления в общей выборке

Параметр	Значение, Ме [Q1–Q3], M±SD
Среднесуточные значения САД, мм рт. ст.	128,00 [111,00–134,00]
Среднесуточные значения ДАД, мм рт. ст.	81,83±9,98 (95% ДИ 78,90–84,76)
Среднедневные значения САД, мм рт. ст.	138,50 [132,00 – 150,75]
Среднедневные значения ДАД, мм рт. ст.	81,97 ± 8,42 (95%ДИ 80,32 – 83,62)
Средне ночные значения САД, мм рт. ст.	128,52 ± 12,63 (95% ДИ 126,04 – 131,00)
Средне ночные значения ДАД, мм рт. ст.	73,50 ± 9,74 (95% ДИ 71,59 – 75,41)
Пульсовое давление, мм рт. ст.	53,00 [20,50 – 59,75]
Величина утреннего подъема САД	29,09±12,79 (95% ДИ: 26,49–31,70)
Величина утреннего подъема ДАД	25,00 [16,00–37,00]

Примечания: Ме – медиана; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; M±SD – среднее арифметическое ± стандартное отклонение; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДИ – доверительный интервал.

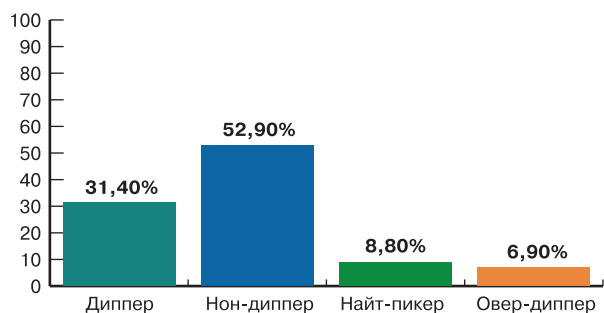


Рисунок 3. Распределение пациентов общей выборки по типу суточной кривой артериального давления

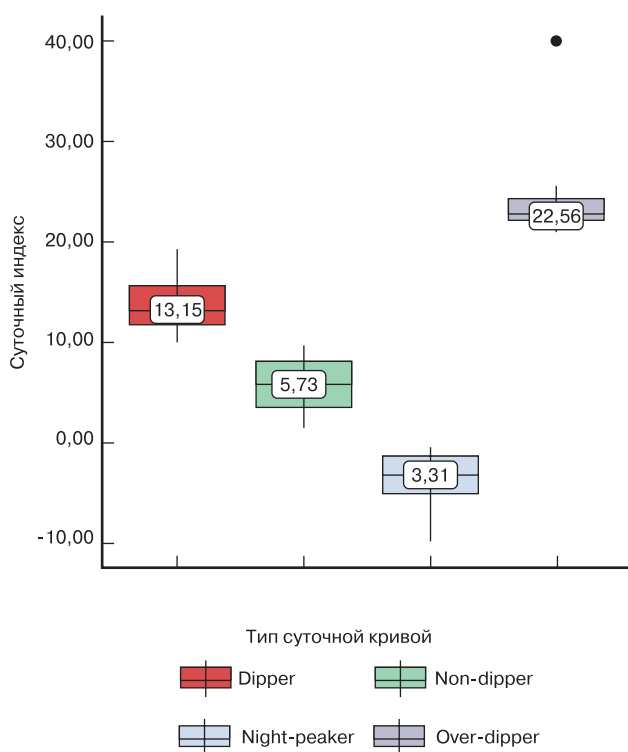


Рисунок 4. Распределение медиан суточного индекса в группах пациентов по типу суточной кривой артериального давления

и минимального АД (АД мин) в период ± 2 ч от времени пробуждения и подъема пациента. Нормативные значения для показателей утреннего подъема АД имеют рекомендательный характер: ВУП САД и ДАД не должна превышать 56 и 36 мм рт. ст. соответственно [15]. Показатели, полученные в общей выборке,

соответствовали пределам нормальных значений. Лишь у 1 пациента из общей выборки отмечалась ВУП САД 57 мм рт. ст., в то же время повышение ВУП ДАД наблюдалось у 22,5% участников исследования ($n=23$), причем медиана данного параметра у этих пациентов соответствовала 41,50 [37,00–52,00] мм рт. ст.

Было проанализировано распределение пациентов в зависимости от типа суточной кривой: 31,4% ($n=32$) относились к типу «диппер» (медиана суточного индекса (СИ) – 13,15 [11,75–15,40] мм рт. ст.), 52,9% ($n=54$) – к «нон-дипперам» (медиана СИ – 5,73 [3,58–8,02] мм рт. ст., 8,8% ($n=9$) – к «найт-пикерам» (медиана СИ составили -3,31 [от -5,19 до -1,52] мм рт. ст., 6,9% ($n=7$) – к «овер-дипперам» (медиана СИ – 22,56 [22,10–24,12] мм рт. ст. (рис. 3, 4).

Сравнение параметров СМАД в группах пациентов по степени ожирения

При анализе распределения показателей среднегодневного и средненочного АД в группах пациентов по степени ожирения статистически значимые различия между группами пациентов были получены в отношении параметров среднегодневного САД и ДАД и средненочного ДАД (табл. 4). Группа пациентов с ожирением 1 степени не включалась в сравнительный анализ в связи с тем, что была представлена небольшим количеством пациентов ($n=4$), не сопоставимым с размерами других групп ($n=45$ и $n=53$).

Значения остальных показателей в группе пациентов с ожирением 3 степени также превышали таковые в группе участников с ожирением 2 степени. При этом анализ параметров в каждой из групп в отдельности позволил сделать заключение о неудовлетворительном контроле АД.

Дополнительно нами были проанализированы имеющиеся лабораторные данные, характеризующие углеводный и липидный обмен (табл. 5). При сравнении средних показателей и медиан в группах пациентов с ожирением 2 и 3 степени было выявлено, что глюкоза плазмы натощак и общий холестерин были выше у больных с ожирением 3 степени, хотя различия не были статистически значимыми. Тем не менее, хотя оцениваемые параметры не позволяют получить детальной информации о состоянии углеводного и ли-

Таблица 4. Распределение показателей суточного мониторинга артериального давления в группах пациентов по степени ожирения

Параметр	Ожирение 2 степени ($n=45$)	Ожирение 3 степени ($n=53$)	p
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	125,00 [105,50–131,00]	129,00 [120,50–136,50]	0,180
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	80,00 [75,00–89,00]	81,00 [73,50–89,75]	0,937
Среднедневное САД, мм рт. ст.	135,00 [129,00–144,00]	141,00 [136,00–153,00]	0,012
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	79,67 \pm 7,37 (95%ДИ: 77,45–81,88)	84,28 \pm 8,93 (95%ДИ: 81,82–86,74)	0,012
Средненочное САД, мм рт. ст.	126,00 [117,00–136,00]	131,00 [124,00–137,00]	0,093
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	71,76 \pm 9,55 (95%ДИ: 68,89–74,63)	75,70 \pm 9,37 (95%ДИ: 73,12–78,28)	0,017

Примечания: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5. Распределение параметров общего холестерина и глюкозы плазмы натощак в сравниваемых группах

Параметр	Ожирение 2 степени (n=45)	Ожирение 3 степени (n=53)	p
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,3 [5,00–5,93]	5,5 [5,20–6,36]	0,19
Общий холестерин, ммоль/л	4,37 [3,85–5,05]	4,83 [4,00–5,30]	0,406

пидного обмена пациентов, полученные значения свидетельствуют об отсутствии выраженных отклонений в отношении данных метаболических характеристик.

Корреляционный анализ зависимости показателей СМАД и метаболических параметров от величины ИМТ

Корреляционный анализ зависимости средних значений САД и ДАД от ИМТ показал наличие слабой ($r=0,298$, $p=0,002$) и умеренной ($r=0,302$, $p=0,002$) положительной связи соответственно (рис. 5).

пациентов мужского пола, молодого возраста без СД, но с ожирением, поступивших в эндокринологическое отделение ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова по направлению военного комиссариата с целью дообследования. В современной отечественной и зарубежной литературе подобные работы представлены в ограниченном количестве. Ряд из них подтверждает влияние пола на характеристики СМАД: например, исследование, проведенное на индийской популяции, позволило выявить более выраженное повышение средненочного

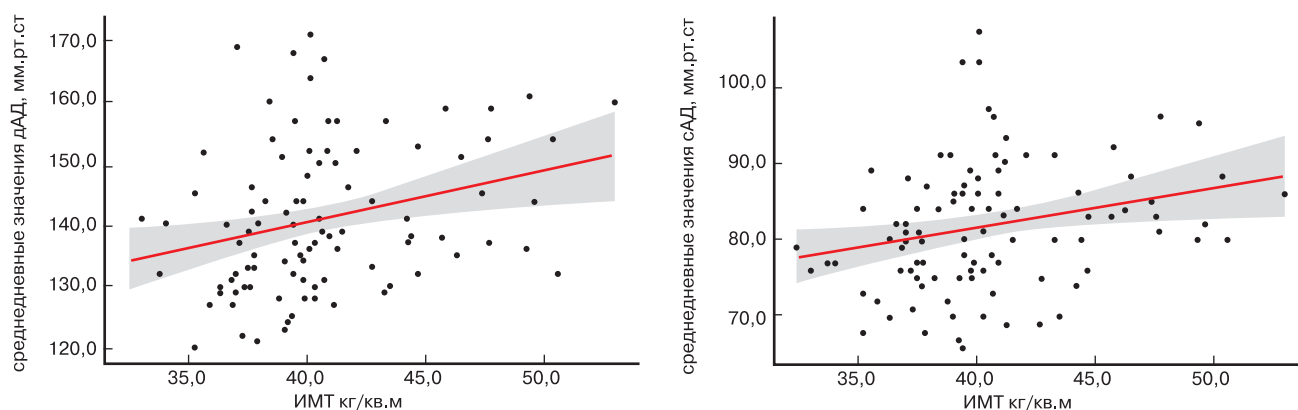


Рисунок 5. Графики корреляционного анализа зависимости между индексом массы тела и среднедневными показателями систолического и диастолического артериального давления. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела

Анализ корреляции средненочных показателей с ИМТ свидетельствовал об их слабой положительной связи с САД ($r=0,256$, $p=0,009$) и ДАД ($r=0,295$, $p=0,003$). Связь пульсового давления с ИМТ также носила слабый положительный характер ($r=0,267$, $p=0,072$), тогда как связь величины утреннего подъема с ИМТ отсутствовала.

Таким образом, полученные результаты указывали на неудовлетворительные показатели СМАД в общей выборке в отношении среднесуточного ДАД, среднедневного САД и средненочного САД и ДАД, что являлось отражением недостаточного контроля АД. Широкая распространенность «нон-дипперов» среди пациентов выборки говорила о недостаточном снижении АД именно в ночные часы. Полученные при корреляционном анализе данные свидетельствуют о положительной связи умеренного и слабого характера между параметрами СМАД и ИМТ и роли ожирения в патогенезе АГ.

Обсуждение

Особенности критериев включения в исследование были продиктованы показаниями для госпитализации

САД и ЧСС в группе женщин по сравнению с мужчинами, причем среди женщин также чаще встречался тип суточного профиля «нон-диппер» [16]. Существуют и исследования, в которых влияние пола на профиль СМАД зафиксировано не было [17].

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о высокой распространенности ночной АГ, а также феномена нон-диппинга среди молодых пациентов мужского пола с ожирением. Диагностика АГ по данным СМАД позволила выявить несоответствие границам нормальных значений среднесуточного ДАД, среднедневного САД и средненочного САД и ДАД в общей выборке. Величины утреннего подъема САД и ДАД находились пределах нормы, а корреляционный анализ ВУП и ИМТ не показал наличия связи между этими параметрами. В исследовании Lipski D. et al., сравнивавших результаты СМАД у участников с ожирением и без него, у пациентов с ожирением наблюдался феномен утренней зари, который проявлялся в значительном повышении САД и вариабельности АД в ночные часы перед пробуждением, что было ассоциировано с феноменом нон-диппинга [18].

В работе Palmeira N.G.F. et al. утреннее повышение АД более чем на 20 мм рт. ст. было зафиксировано у 59,2% участников без ожирения и лишь у 40,6% пациентов с ожирением. При этом среди пациентов с ожирением риск развития гипертрофии левого желудочка был ассоциирован с увеличением АД в утренние часы более чем на 16 мм рт. ст., в то время как в популяции лиц без ожирения этот показатель составил 22 мм рт. ст. [19].

Вопросы особенностей диагностики ночной АГ рассматривались в исследовании Rusci G. et al., где было проведено сравнение способов измерения АД: так, в этой работе сопоставлялись показатели СМАД, оцененные при наложении манжеты на предплечье одной руки и на плечо другой руки одновременно, у пациентов с морбидным ожирением и нормальной массой тела. Выводом исследования стала зависимость различий в количестве диагностированной ночной АГ обоими способами от соотношения окружности плеча и предплечья ($r = 0,45$, $p < 0,05$) и угла наклона манжеты ($r = 0,44$, $p < 0,05$). Данные параметры в группе пациентов с морбидным ожирением существенно отличались от показателей пациентов без ожирения; вследствие этого авторы высказали сомнения в том, что СМАД с использованием манжеты для предплечья у пациентов с морбидным ожирением показывает такую же точность, как применение манжеты, установленной на область плеча [20].

Сравнение характера АГ у пациентов с ожирением и без него проводилось в исследовании Mathews H.F. et al.: в нем количество больных ожирением с выявлен-

ными паттернами нон-диппинга практически вдвое превышало таковое среди пациентов без ожирения (74 против 36% в отношении САД и 66,7 против 33,3% в отношении ДАД при статистически значимых различиях, $p < 0,001$) [21]. Масштабная работа Xia J.H. et al., которая была реализована на китайской популяции, представленной более чем 2000 пациентов, установила, что избыточная масса тела и ожирение были ассоциированы с наличием МАГ среди пациентов, получающих антигипертензивную терапию (58,6 и 42,1% пациентов соответственно, $p \leq 0,006$). Однако примечательно, что при этом не было выявлено статистически значимых различий в группе пациентов, не применяющих лечение АГ. В выводах данного исследования подчеркиваются недостаточная информативность определения офисного АД при оценке эффективности назначенной антигипертензивной терапии и важность использования с этой целью СМАД [9].

В исследовании Naser N. et al., выполненном на популяции пациентов, получающих терапию АГ, у 32,1% участников с нормальными показателями АД по данным офисного измерения была зафиксирована неконтролируемая маскированная АГ согласно результатам СМАД, причем маскированная АГ вследствие неудовлетворительного терапевтического контроля чаще имела ночной характер. При этом процент пациентов с ночной АГ практически двукратно превышал долю больных с дневной АД по данным СМАД [22].

Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты коррелируют с данными мировой

Предиабет

Субетта® – оригинальный лекарственный препарат. Повышает чувствительность тканей к инсулину и нормализует функцию эндотелия^{1,2,3}



2
таблетки



2
раза в сутки

длительность
лечения



3
месяца и более



Препарат Субетта® позволяет:

При ожирении и ранних нарушениях углеводного обмена продлить состояние нормогликемии^{1,2}

Улучшить микроциркуляцию органов и тканей¹

Субетта® –
снижение риска диабета^{1,2}

На правах рекламы

1. Общая характеристика лекарственного препарата Субетта® ЛП-№000028)-(РФ-РУ) <https://portal.eaeunion.org/sites/default/files/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=6759989930&id=84882a54&sec&codeId=PMM.01>
2. Mkrtyumyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A., Dudinskaya E., Vertkin A., Vorobiev S. 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 // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol.11, No.5. – P.1390. doi: 10.3390/jcm11051390
3. Горбунов Е. А., Нисоф J., Мысливец А. А., Качаева Е. В., Тарасов С. А. Субетта® повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т.159, №4. – С.454-45

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

литературы, в которой активно освещается перспективность применения СМАД как в диагностике маскированных проявлений АД, так и в качестве метода оценки адекватности получаемой антигипертензивной терапии.

Заключение

Высокая частота маскированной АГ у пациентов с ожирением требует особого подхода к оценке и коррекции АД у этой категории населения. Особенности течения АГ у пациентов с ожирением, а именно распространенность МАГ и в особенности ночной АГ, подчеркивают важность использования СМАД для диагностики АГ. В свою очередь, своевременная диагностика и коррекция АГ лежит в основе раннего назначения лечения и профилактики развития и прогрессирования других сердечно-сосудистых за-

болеваний. Помимо диагностики АГ, СМАД также позволяет выявить погрешности лечения АГ и обратить внимание на необходимость интенсификации и индивидуализации антигипертензивной терапии.

Данные многочисленных исследований демонстрируют высокий риск сердечно-сосудистых катастроф, поражения сердца и почек у пациентов с МАГ, в особенности в ночное время, равно как и у больных с неправильным типом суточной кривой. Особенности лечения выявленных нарушений должны основываться на индивидуализированном подходе с учетом наиболее вероятных причин повышения АД и длительности действия препаратов. При этом в связи с трудностями диагностики таких нарушений СМАД должно также применяться для оценки эффективности подобранной терапии, а критерием успеха должно служить соответствие показателей СМАД целевым значениям.

Литература/References

- Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. Многоликость артериальной гипертензии при ожирении. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(4): 62–68. doi:10.15829/1560-4071-2023-5360.
- Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и артериальная гипертензия: механизмы и возможности управления. FOCUS Эндокринология. 2020; 1(1): 52–59. doi: 10.47407/ef2020.1.1.0007.
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015; 116(6): 991–1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
- Para I, Albu A, Porojan MD. Adipokines and arterial stiffness in obesity. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(7): 653. doi: 10.3390/medicina57070653.
- Hall JE, Mouton AJ, da Silva AA et al. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2021; 117(8): 1859–76. doi: 10.1093/cvr/cvaa336.
- Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956: 61–84. doi:10.1007/5584_2016_147.
- Jin N, Huang L, Hong J et al. The association between systemic inflammation markers and the prevalence of hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023; 23(1): 615. doi: 10.1186/s12872-023-03661-6.
- Yoon H, Shaw JL, Haigis MC, Greka A. Lipid metabolism in sickness and in health: Emerging regulators of lipotoxicity. *Mol Cell*. 2021; 81(18): 3708–30. doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.027.
- Xia JH, Zhang DY, Kang YY et al. The prevalence of masked hypertension and masked uncontrolled hypertension in relation to overweight and obesity in a nationwide registry in China. *Hypertens Res*. 2022; 45(11): 1690–700. doi: 10.1038/s41440-022-01005-z.
- Fujiwara T, Hoshide S, Sheppard JP et al. Cardiovascular events risk in office-masked nocturnal hypertension defined by home blood pressure monitoring. *JACC Adv*. 2024; 3(11): 101352. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101352.
- Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Нарушения профиля ночного артериального давления: значение, возможности диагностики, терапевтические подходы. Российский кардиологический журнал. 2024; 29(11): 141–154. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6159.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. с соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29(9): 230–329. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6): 1269–324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
- Kario K, Hoshide S, Nagai M et al. Sleep and cardiovascular outcomes in relation to nocturnal hypertension: The J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study. *Hypertens Res*. 2021; 44(12): 1589–96. doi: 10.1038/s41440-021-00709-y.
- Ларина В.Н., Федорова Е.В., Кульбачинская О.М. Утренний подъем артериального давления: обзор отечественной и зарубежной литературы. Лечебное дело. 2019; (3): 66–72. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12143.
- Kaul U, Bhagwat A, Omboni S et al. Blood pressure and heart rate related to sex in untreated subjects: The India ABPM study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020; 22(7): 1154–62. doi: 10.1111/jch.13894.
- Hamadou B, Amougou SN, Tchuendem Y et al. Prevalence and determinants of masked hypertension among obese individuals at the Yaounde Central Hospital: A cross-sectional study in sub-Saharan Africa. *Blood Press Monit*. 2020; 25(4): 212–15. doi: 10.1097/MBP.0000000000000457.
- Lipski D, Marzyska D, Sytek P et al. Obesity in hypertensive patients is characterized by a dawn phenomenon in systolic blood pressure values and variability. *J Clin Med*. 2024; 13(2): 371. doi: 10.3390/jcm13020371.
- [Palmeira NGF, Bianco HT, Bombig MTN et al. Association between morning surge and left ventricular hypertrophy in obese hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol*. 2023; 120(9): e20230050 (In English, Portuguese)]. doi: 10.36660/abc.20230050.
- Pucci G, D'Abbondanza M, Camilli M et al. Assessment of nocturnal hypertension by ambulatory blood pressure monitoring at the forearm in people with morbid obesity. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020; 22(9): 1538–45. doi: 10.1111/jch.13983.
- Mathews HF, Kumar S, Madhu B et al. The ambulatory blood pressure monitoring among obese and nonobese diabetes mellitus patients. *Ann Afr Med*. 2022; 21(3): 255–61. doi: 10.4103/aam.aam_65_21.
- Naser N, Dzubur A, Durak A et al. Blood pressure control in hypertensive patients, cardiovascular risk profile and the prevalence of masked uncontrolled hypertension (MUCH). *Med Arch*. 2016; 70(4): 274–79. doi: 10.5455/medarch.2016.70.274-279.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Теплова Анна Сергеевна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail anna_kochina@mail.ru

Хидирова Лейла Самировна — студент ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. ORCID: 0009-0008-0429-0777; e-mail: hidirovalleyla@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 29.03.2025. Рецензия получена 14.04.2025. Принята к публикации 23.04.2025.

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

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

Leyla S. Khidirova — student of the Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0008-0429-0777; e-mail: hidirovalleyla@mail.ru

*Corresponding author.

Received: 29.03.2025. Revision Received: 14.04.2025. Accepted: 23.04.2025.



«Кардиогенный диабет»: известное влияние, неизвестные механизмы

Демидова Т.Ю., Пантелеева С.В., Ушанова Ф.О.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Сахарный диабет (СД) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) приобретают статус эпидемии XXI в. Эти состояния взаимно отягощают друг друга и имеют тесную патофизиологическую взаимосвязь. СД оказывает существенное влияние на прогноз у лиц с различными вариантами ХСН, что создает огромные клинические и экономические трудности. Становится очевидным, что взаимосвязь между СД и ХСН основана на общих патофизиологических механизмах, влияющих на естественное течение обоих заболеваний. На настоящий момент существует множество исследований, изучающих влияние СД на развитие СН. В данной статье рассмотрены основные патофизиологические механизмы как формирования СН у пациентов с СД, так и развития СД у больных с предшествующей СН.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, патогенетические механизмы, инсулинорезистентность, диабетическая кардиомиопатия, кардиогенный диабет.



Для цитирования: Демидова Т.Ю., Пантелеева С.В., Ушанова Ф.О. «Кардиогенный диабет»: известное влияние, неизвестные механизмы. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 21–28. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-03

"Cardiogenic diabetes": Known influence, unknown mechanisms

Demidova T.Yu., Panteleeva S.V., Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diabetes mellitus (DM) and chronic heart failure (CHF) are becoming epidemics of the 21st century. These conditions mutually aggravate each other and have a close pathophysiological relationship. Diabetes has a significant impact on the prognosis of individuals with various types of heart failure, which creates enormous clinical and economic difficulties. Diabetes mellitus (DM) and chronic heart failure (CHF) are becoming epidemics of the 21st century. These conditions mutually aggravate each other and have a close pathophysiological relationship. Diabetes has a significant impact on the prognosis of individuals with various types of heart failure, which creates enormous clinical and economic difficulties.

Key words: diabetes mellitus, chronic heart failure, pathogenetic mechanisms, insulin resistance.

For citation: Demidova T.Yu., Panteleeva S.V., Ushanova F.O. "Cardiogenic diabetes": Known influence, unknown mechanisms. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 21–28. doi:10.62751/2713-0177-2025-6-2-03

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются важнейшими мультидисциплинарными проблемами современной медицины. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), количество пациентов с СД в мире достигло 463 млн, что превысило ранее прогнозируемый темп прироста на 10–12 лет [1]. В свою очередь, от сердечной недостаточности (СН) страдают около 64 млн человек по всему миру, и эта пандемия усугублена тем, что частота сердечно-сосудистой смерти остается чрезвычайно высокой, несмотря на проводимую терапию [2]. Эпидемиологические данные подтверждают стремительный рост числа больных СН во всем мире. Так, для оценки динамики распространенности и ана-

лиза смертности пациентов с ХСН в Европейской части Российской Федерации (РФ) с 2002 по 2017 г. было проведено эпидемиологическое исследование ЭПОХА-ХСН [3]. По результатам данной работы установлено, что за 16 лет наблюдения в РФ количество пациентов с ХСН возросло с 4,9 до 10,2%, при этом частота случаев ХСН III–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 1,2 до 4,1%, что, безусловно, ассоциировано с повышением рисков кардиоваскулярной смертности.

Известно, что СД и ХСН являются взаимоусугубляющими состояниями, в определенной степени связанными общими патофизиологическими механизмами развития. По данным регистра REACH, у пациентов с СД2 возрастает количество госпитализаций по поводу СН на 500%, а риск сердечно-сосудистой

смерти – на 250% [4]. Несмотря на улучшения в показателях выживаемости, обусловленные успехами в области медикаментозной терапии, прогноз у пациентов с СД и СН остается крайне неблагоприятным. Еще в 1972 г. Rubler S. et al. предположили наличие уникального типа кардиомиопатии у пациентов СД, который получил название диабетической кардиомиопатии. В дальнейшем публиковались данные, подтверждающие влияние СД на развитие кардиальной дисфункции и, как следствие, СН, тогда как обратному влиянию сердечно-сосудистой патологии на нарушения углеводного обмена уделялось недостаточное внимание. На сегодняшний день сведения о так называемом кардиогенном диабете остаются ограниченными. В данной статье проанализированы основные патогенетические механизмы развития как СН у пациентов с СД, так и влияния СН на риски развития СД.

СД не рассматривается в качестве ведущей причины, приводящей к дисфункции миокарда; в основном он доказывает свое негативное воздействие в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической болезнью почек (ХБП), но при этом является одним из главных факторов риска развития и ухудшения течения СН. Распространенность ХСН среди лиц с СД2 достигает 9–22%, что в 4–6 раз выше, чем при отсутствии диабета. По данным опубликованного Фрамингемского исследования, вероятность развития СН у больных СД в возрасте 45–74 лет увеличивалась в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин [5]. При этом повышенный риск СН сохранялся с учетом значений, скорректированных по возрасту, артериальному давлению, массе тела и уровню холестерина. Аналогичным образом в исследовании, проведенном в Рейкьявике, в среднем за 20 лет наблюдения СН была диагностирована у 3,2% пациентов без диабета, в то время как среди больных с нарушением гликемии и СД2 эти показатели составили 6,0 и 11,8% соответственно [6].

Согласно данным регистра Kaiser Permanente, частота развития СН у диабетиков удваивается за каждое десятилетие у лиц в возрасте старше 45 лет [7]. Аналогичным образом в исследовании пожилых людей (старше 65 лет) СН через 3,5 года наблюдения развилась у 39% пациентов с СД и только у 23% пациентов, не страдавших диабетом [8]. Также существуют данные о том, что повышение гликированного гемоглобина (HbA1c) на каждый 1% увеличивает риск формирования ХСН на 8–36%, а возрастание гликемии на каждый 1 ммоль/л – примерно на 23% [9]. Более того, наличие СД существенно ухудшает прогноз СН. Так, в ходе метаанализа нескольких исследований сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 авторы обнаружили, что СН была одним из наиболее частых нефатальных сердечно-сосудистых событий (средняя распространенность – от 13 до 30%), усту-

пая в этом плане только инфаркту миокарда [10]. Согласно данным шведского регистра СН, абсолютная смертность среди пациентов с этим заболеванием составила 48% у женщин с СД2 против 40% у женщин без СД2. У мужчин аналогичные значения составили 43 и 35% соответственно [11].

Исследование PARADIGM показало, что пациенты с СД2 имеют более высокий риск первичного комбинированного исхода в виде госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами без СД2 в анамнезе [12]. Недавно выполненный в США объединенный анализ трех когортных исследований, включивший более 10 тысяч пациентов без ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний или СН (с или без СД), продемонстрировал высокую распространенность структурных и функциональных изменений по данным эхокардиографии среди пациентов с СД (гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция, расширение левого предсердия) [13].

Патофизиологические механизмы развития СН у пациентов с СД

СД влияет на патогенез развития СН посредством различных метаболических и функциональных изменений в миокарде. Формирование и прогрессирование СН у пациентов с СД обусловлено не только ускоренным атеросклеротическим поражением, но и комбинацией гистологических, молекулярных изменений, не связанных с атерогенезом.

Окислительный стресс и хроническое воспаление

Одними из ключевых звеньев в развитии повреждения миокарда у пациентов с СД являются активация протеинкиназы С и полиолового пути метаболизма глюкозы, а также формирование конечных продуктов гликирования (КПГ) [14]. Нарушение баланса между образованием активных форм кислорода и антиоксидантной защитой с формированием хронического окислительного стресса выступает также важнейшим фактором прогрессирования атерогенеза [15]. Согласно данным исследования по развитию диабетической кардиомиопатии, усиление процессов окислительного стресса обусловлено аномальной регуляцией цепи переноса электронов в митохондриях, повышенной активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), а также упомянутой ранее чрезмерной продукцией КПГ [16]. Эти механизмы усиливают миокардиальную дисфункцию и активируют ремоделирование с развитием гипертрофии и в дальнейшем интерстициального и периваскулярного фиброза сердечной мышцы. Гипертрофия и фиброз вызывают нарушения расслабления, пассивное наполнение левого желудочка (ЛЖ) и приводят к развитию его диастолической дисфункции (рис. 1).

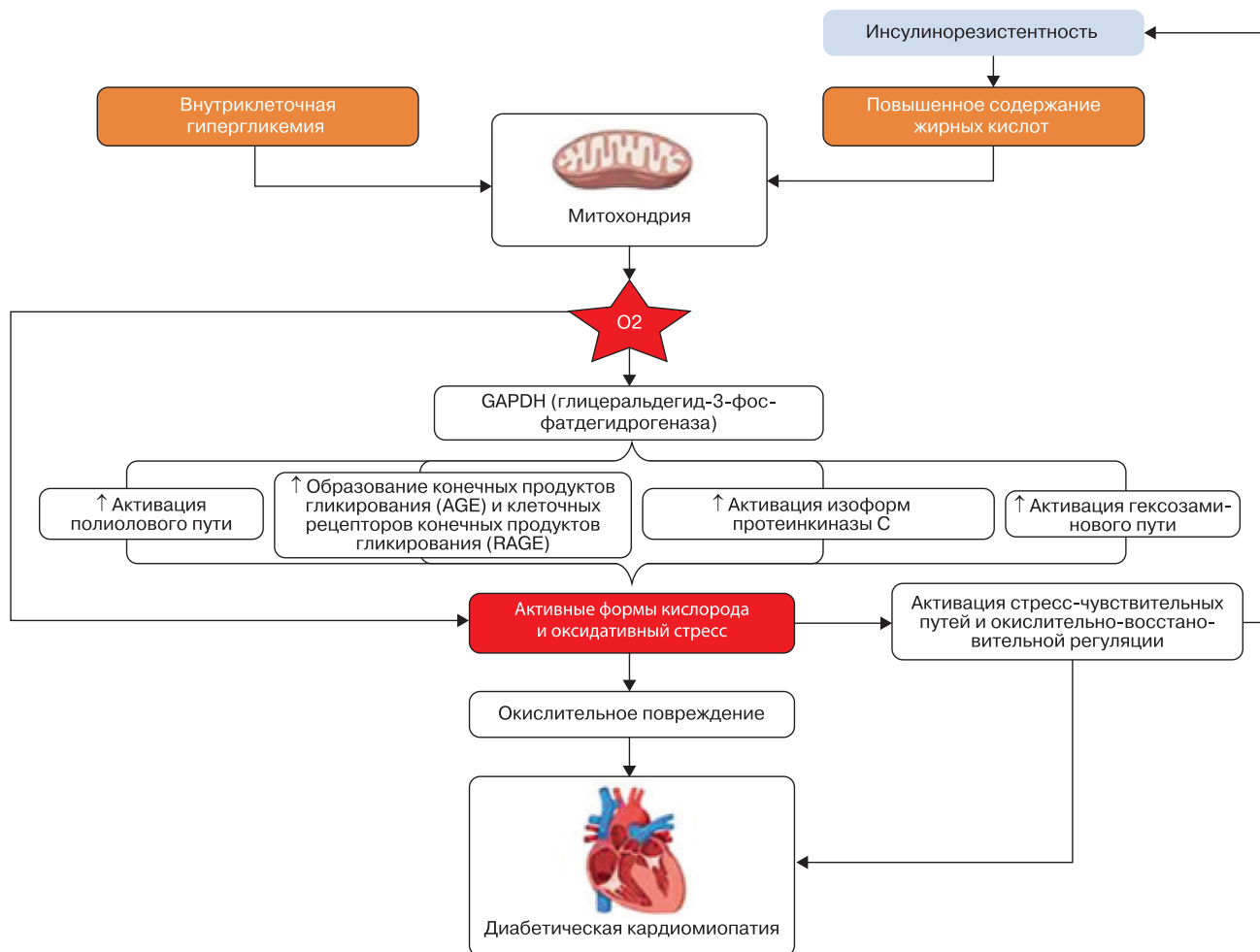


Рисунок 1. Основные патогенетические механизмы развития диабетической кардиомиопатии. Адаптировано из [15]

Повышение уровня свободных жирных кислот и хроническая гиперинсулинемия

К ключевым звеньям в развитии СН относят повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) и хроническую гиперинсулинемию, более характерную для пациентов с СД2. Возрастное содержание СЖК в крови приводит к увеличению накопления липидов в кардиомиоцитах, что обуславливает образование липидных капель и триглицеридов внутри клеток. Кроме того, в этом случае повышается уровень диацилглицерина и церамидов. Было установлено, что диацилглицерин усиливает резистентность к инсулину и окислительный стресс, активируя протеинкиназу C (ПКC) [17]. Эти данные свидетельствуют о том, что диацилглицерин может быть токсичным липидным промежуточным продуктом в клетках сердца. Другим сфинголипидом, ответственным за развитие повреждения кардиомиоцитов, является церамид, который снижает активность протеинкиназы B и увеличивает экспрессию мРНК мозгового натрийуретического пептида (BNP) в кардиомиоцитах. Это говорит в пользу того, что накопление церамидов способствует развитию гипертрофии ЛЖ и сердечной дисфункции.

В дополнение к вышесказанному избыток циркулирующих СЖК вызывает активацию внутриклеточных систем и последующее развитие инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии. Хроническая гиперинсулинемия ускоряет процесс гипертрофии миокарда за счет усиления митогенного действия инсулина на чувствительные к нему ткани, что напрямую влияет на гипертрофию миокарда. Другим внутриклеточным механизмом, опосредованным хронической гиперинсулинемией, является активация MAPK-индуцированного сигнального пути, участвующего в регуляции передачи сигнала MAPK-каскада; это стимулирует гипертрофию миокарда с увеличением внеклеточного матрикса сердца [18]. Прогрессирующий фиброз тканей миокарда дополнительно усугубляется изменением экспрессии (переключением на более «жесткую» изоформу) и посттрансляционной модификацией титина, который, по данным наблюдений, играет решающую роль в пассивном напряжении миокарда [19].

Метаболические изменения в миокарде

Гиперинсулинемия и ИР, наблюдаемые у пациентов с СД, снижают поглощение и использование глюкозы



Рисунок 2. Механизмы, лежащие в основе дисфункции миокарда при сахарном диабете 2 типа. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; КПГ – конечные продуктц гликирования. Адаптировано из [19]

миокардом для производства энергии. Одновременно с этим увеличивается поглощение свободных жирных кислот, что влечет за собой усиление процессов β -окисления жирных кислот для выработки энергии. Такой метаболический сдвиг приводит к повышенному потреблению кислорода тканями миокарда, снижению его сократительной способности и митохондриальной дисфункции с последующим усилением оксидативного стресса (рис. 2) [19].

Таким образом, можно отметить, что СД обуславливает развитие и ухудшение течения СН, а также высокий уровень сердечно-сосудистых осложнений посредством сочетания различных молекулярных, гистологических изменений и действия внутриклеточных сигнальных систем.

Наличие взаимосвязанных механизмов развития ХСН и СД стало основой для поиска общих мишеней патогенетического воздействия при их лечении. Некоторые исследования продемонстрировали эффективность препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) вследствие наличия у них ряда прямых и опосредованных кардио- и ренопротективных эффектов при ХСН и ХБП. Так, по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPA-REG OUTCOME, применение эмпаглифлозина у пациентов с СД2 и сопутствующими ССЗ привело к снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также к уменьшению риска повторной госпитализации по причине этого заболевания. Кроме этого, наблюдалось относительное снижение риска сердеч-

но-сосудистой смертности (ССС) на 38% независимо от исходной функции почек [20].

Другой важнейшей тематической работой стало исследование CANVAS (Canagliflozin cardiovascular assessment study), показавшее на фоне терапии канаглифлозином снижение развития МАСЕ на 14% (относительный риск (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,75–0,97; $p=0,02$ для доказательства «превосходства») и частоты госпитализаций по поводу СН на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,52–0,87; $p=0,002$) [21].

Для оценки сердечно-сосудистой эффективности и безопасности дапаглифлозина было выполнено исследование DECLARE-TIMI-58 (Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events), объединившее пациентов не только с установленными ССЗ, но и с факторами риска их развития. Согласно полученным данным, частота комбинированной конечной точки, включавшей госпитализацию по поводу СН и/или ССС снизилась на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,73–0,95; $p=0,005$ для доказательства «превосходства»), при этом в группе дапаглифлозина наблюдалась более низкая частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,73; 95% ДИ: 0,61–0,88), а риск почечных событий уменьшился на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,67–0,87) [22].

С учетом приведенных данных иНГЛТ-2, исходно применявшиеся как преимущественно сахароснижающий класс препаратов, на сегодняшний день вошли в рутинную практику кардиологов и врачей других специальностей.

В свою очередь, в недавних исследованиях STEP-HFrEF (семаглутид у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ожирением) и STEP-HFrEF DM (семаглутид у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ожирением и сахарным диабетом 2 типа) прием агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 семаглутида в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю улучшал симптомы, связанные с СН, толерантность к нагрузке и физическую работоспособность, а также снижал вес и концентрацию биомаркеров воспаления у больных СН с сохранной фракцией выброса, связанной с ожирением. Это также подтверждает наличие общих патогенетических механизмов развития СД2, ожирения и ХСН и расширяет возможности многофакторного управления этими заболеваниями [23].

«Кардиогенный диабет»: потенциальные механизмы влияния СН на развитие СД

С учетом имеющегося объема доказательной базы взаимосвязь СД и СН давно не вызывает сомнений. Тем не менее большинство работ на сегодняшний день подчеркивает и описывает патогенетические механизмы влияния СД на СН, в то время как пусковая роль кардиальной патологии рассматривается в недостаточной степени. В некоторых проведенных клинических исследованиях лишь были указания на то, что СН может выступать фактором риска развития СД. Так, по данным работы Matsue Y. et al., более чем у 1/3 пациентов, госпитализированных по поводу СН и не имеющих СД в анамнезе, обнаруживается нарушение толерантности к глюкозе или нарушение гликемии натощак [24]. Исходя из этого авторы предполагают первичную роль кардиальной дисфункции в развитии углеводных нарушений посредством различных патогенетических механизмов.

Одно из проведенных когортных исследований, включившее около 60 000 пациентов без СД в анамнезе, продемонстрировало, что СН была независимо связана с увеличением заболеваемости диабетом на 48% (95% ДИ: 27–73), кроме того, наличие депрессии также было ассоциировано с увеличением заболеваемости СД на 10% (95% ДИ: 2–20%) [25]. В этом же исследовании взаимосвязь между ХБП и СД не показала статистической значимости.

В другом исследовании, включавшем 1339 пожилых пациентов в возрасте старше 70 лет, распространенность ХСН составила 9,5%, при этом у 14,7% пациентов был инсулинонезависимый СД. После стратификации по возрасту самая высокая распространенность ХСН была выявлена у пациентов 80–84 лет, в общей же сложности инсулинонезависимый СД имели 29,6% больных с ХСН. По данным множественного логистического регрессионного анализа, ХСН была связана с инсулинонезависимым СД (отношение шансов (ОШ) 2,0; 95% ДИ: 1,6–2,5) независимо

от возраста, пола, семейного анамнеза диабета, индекса массы тела (ИМТ), соотношения объема талии и бедер и диастолического артериального давления. При учете только пациентов с ХСН, не получавших лечения, связь между ХСН и инсулинонезависимым СД оказалась еще более выраженной (ОШ 4,0; 95% ДИ: 3,4–5,8) [26].

На данный момент патогенез развития СД у пациентов с СН изучен не до конца, однако можно предположить, что он включает взаимодействие сразу нескольких молекулярных и клеточных факторов, описанных ниже.

Эффект катехоламинов

Одно из ведущих звеньев в патогенезе СД – повышенный уровень катехоламинов, часто наблюдаемый у пациентов с СН. Такое повышение изменяет энергетическую эффективность сердечной мышцы, способствуя расщеплению жиров и возрастанию уровня СЖК. Это один из важнейших механизмов формирования ИР, а в дальнейшем и СД.

Другим эффектом, связанным с увеличением уровня катехоламинов, можно считать стимуляцию процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, что приводит к подавлению секреции инсулина поджелудочной железой.

Влияние СЖК и образование токсичных липидных продуктов

В условиях пониженной оксигенации, отмечаемой при СН, в метаболизме миокардиоцитов происходит сдвиг с окисления жирных кислот на окисление глюкозы для производства АТФ, так как для получения энергии из жирных кислот требуется большее количество доступного кислорода. Подобный сдвиг способствует накоплению токсичных липидных продуктов, подавляющих передачу сигналов инсулина и меняющих активность ПКС.

Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Повышенный риск развития СД2 у пациентов с СН также может быть результатом гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В частности, повышенный уровень выработки ангиотензина II (АТ2) вызывает сужение сосудов скелетных мышц, приводящее к снижению доставки глюкозы и чувствительности к инсулину. Более того, АТ2 способен стимулировать фиброз, воспаление, апоптоз и дальнейшую гибель β -клеток поджелудочной железы. Негативные метаболические эффекты РААС также могут быть обусловлены повышением уровня альдостерона в сыворотке крови, который, активируя минералокортикоидные рецепторы, изменяет чувствительность к инсулину на уровне периферических тканей и вызывает воспаление на уровне β -клеток [27].

Снижение активности системы натрийуретических пептидов

Существенная роль в патофизиологии углеводных нарушений отводится снижению активности системы натрийуретических пептидов, которые, противодействуя РААС и симпатической нервной системе, стимулируют натрийурез и диурез, оказывая антифибротическое действие. Снижение благоприятных метаболических эффектов натрийуретических пептидов, которые отвечают за повышение чувствительности тканей к инсулину, усиление липолиза бурого жира, окисление липидов, снижение секреции грелина и уменьшение воспалительного статуса, играет непосредственную роль в развитии СД2. Хотя уровни натрийуретических пептидов в сыворотке крови повышаются по мере прогрессирования СН, их эффективность снижается из-за изменения чувствительности органов-мишеней. У пациентов с ожирением или метаболическим синдромом повышенный клиренс натрийуретических пептидов может быть сопряжен с повышенным выведением пептидов жировой тканью.

В подтверждение этой гипотезы был проведен ряд исследований с использованием устройств для поддержки левого желудочка (LVAD) у пациентов с СН. В результате было обнаружено резкое снижение уровня гликированного гемоглобина после имплантации таких устройств, что может быть связано со снижением центрального венозного давления (ЦВД) и повышением сердечного выброса, непосредственно влияющими на поджелудочную железу при СН [28].

Исходя из результатов различных опубликованных работ, допустимо предположить, что СН выступает в качестве самостоятельного фактора риска развития СД, обуславливая формирование так называемого кардиогенного диабета. Более прицельное изучение патогенеза и механизмов взаимного влияния СД и СН может стать основой для последующего внедрения новых инструментов профилактики и таргетной медикаментозной терапии этих заболеваний.

Влияние кардиопротективных препаратов на течение СД

Ранее в литературе отмечалось, что некоторые кардиопротекторные препараты, которые обычно используют для лечения СН, могут снижать частоту развития СД. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) обладают некоторым защитным действием в отношении нарушений углеводного обмена. Основные механизмы потенциального улучшения чувствительности тканей к инсулину при приеме иАПФ включают повышение активности транспортера глюкозы GLUT-4, активацию фермента гексокиназы, улучшение микроциркуляции в жировой и мышечной ткани и функции эндотелия. В работе Andersson C. et al. у пациентов с СН, применявших этот класс препаратов, соотношение шансов развития СД было ниже, чем у тех, кто их не получал (при соот-

ветствующей тяжести СН в обеих когортах). В группе применения ингибиторов АПФ скорректированные коэффициенты риска (95% ДИ) развития сахарного диабета были следующими: 1,45 (1,13–1,88), 1,90 (1,56–2,33) и 3,02 (2,01–4,54) для легкой, среднетяжелой и тяжелой СН соответственно по сравнению с 1,34 (1,11–1,63), 1,63 (1,40–1,90) и 1,68 (1,25–2,25) соответственно у пациентов, не получавших ингибиторы АПФ [29].

В исследовании CHARM (The Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) также сообщалось о снижении риска развития СД у пациентов с СН при использовании иАПФ. Было установлено, что кандесартан уменьшает вероятность развития СД на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ: 0,64–0,96) [30]. В исследовании SOLVD, в котором изучались пациенты с СН и систолической дисфункцией ЛЖ, только у 5,9% участников, принимавших эналаприл, впервые развился СД за период наблюдения, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 22,4%. Многофакторный анализ, выполненный в рамках этой работы, показал, что использование эналаприла было наиболее эффективным предиктором снижения риска развития СД (ОР 0,22; 95% ДИ: 0,10–0,46; $p < 0,0001$). Эффект этого иАПФ оказался особенно выраженным у пациентов, имевших при поступлении нарушение толерантности к глюкозе: среди них СД развился только у 1 (3,3%) человека в группе эналаприла, тогда как в группе плацебо было зарегистрировано в 12 (48,0%) случаев данного заболевания ($p < 0,0001$) [31].

Говоря о кардиопрепаратах, стоит отметить, что прием некоторых диуретиков и бета-адреноблокаторов, напротив, ассоциирован с более высоким риском развития СД. Известно, в частности, что тиазидные диуретики оказывают неблагоприятное дозозависимое воздействие на уровень гликемии, а прием их высоких доз негативно сказывается и на других показателях метаболизма. Механизм неблагоприятного влияния этой группы лекарственных средств на углеводный обмен связан с активацией секреции ренина и соответственно ухудшением кровотока мышечной ткани, а также с риском развития гипокалиемии, при которой нарушается секреция инсулина в поджелудочной железе. Вместе с тем тиазидоподобный диуретик индапамид практически не влияет на метаболизм глюкозы и калия, а, следовательно, вероятность развития СД на фоне его применения, особенно в комбинации с иАПФ, незначительна [32].

Негативное влияние бета-адреноблокаторов на метаболизм можно объяснить следующими эффектами: увеличением веса, нарушением клиренса инсулина и уменьшением первой фазы секреции инсулина, а также ухудшением кровотока в мышцах на фоне инактивации β_2 -адренергических рецепторов. В то же время бета-адреноблокаторы с вазодилатирующи-

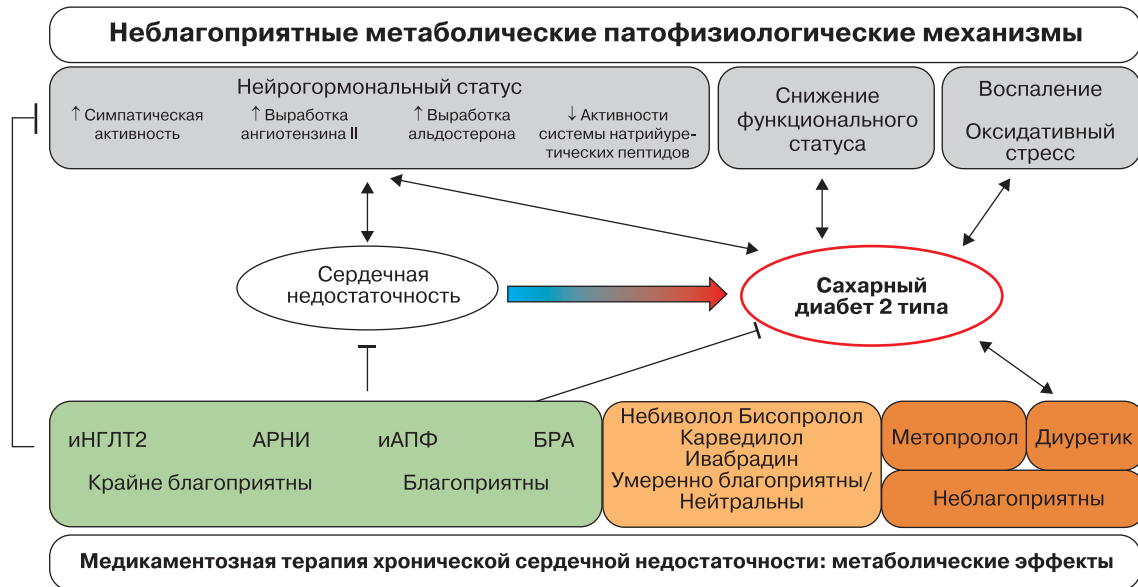


Рисунок 3. Основные патофизиологические механизмы развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью. иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II. Адаптировано из [34]

ми свойствами, такие как карведилол и небиволол, могут оказывать менее значимое отрицательное воздействие на метаболизм (или вовсе не оказывать такового). В европейском исследовании СОМЕТ в группах пациентов с разной сердечно-сосудистой патологией, получавших карведилол и метопролола тартрат, впервые выявленный СД был диагностирован в 10,3 и 12,6% случаях соответственно (ОР 0,78; ДИ 0,61–0,997; $p=0,048$) [33].

Обобщенные данные о потенциальных механизмах развития СД2 у пациентов с ХСН представлены на *рисунке 3*.

Таким образом, дальнейшее изучение влияния СН на развитие и течение СД могут стать прикладной точкой для использования медикаментозной терапии и предотвращения развития нарушений углеводного обмена.

Заключение

СД2 и ХСН представляют собой взаимосвязанные состояния, которые являются серьезными проблемами современной медицины. Анализ данных литературы подтверждает, что СД2 существенно увеличивает риск

развития и ухудшения течения ХСН, а также ассоциируется с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. Несмотря на интерес к изучению влияния СН на развитие СД, на данный момент отсутствует четкое определение и понимание соответствующих патофизиологических механизмов. Современные лекарственные средства, такие как иНГЛТ2 и иАПФ, демонстрируют положительное влияние на течение как СД2, так и ХСН. Несмотря на значительные достижения в области терапии, прогноз для пациентов с сочетанием этих заболеваний остается неблагоприятным. Будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке эффективных стратегий, направленных на предотвращение прогрессирования субклинических заболеваний сердца. Необходимость дальнейшего изучения патофизиологических механизмов взаимодействия СД2 и ХСН, а также разработки комплексных стратегий лечения, нацеленных на мультифакторное воздействие, является актуальной задачей современной медицины. Это позволит улучшить контроль за данными состояниями, снизить кардиоваскулярные риски и общую смертность среди пациентов, а также снизить общее бремя СН.

Литература/References

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation. 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en> (date of access – 02.04.2025).
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
3. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. с соавт. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016; 17(5): 299–305. doi: 10.18087/rhfj.2016.5.2239.
4. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: Outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015; 132(10): 923–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
5. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974; 34(1): 29–34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
6. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005; 28(3): 612–16. doi: 10.2337/diacare.28.3.612.
7. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: Prevalence, incidence and risk factors. *Diabetes Care*. 2001; 24(9): 1614–19. doi: 10.2337/diacare.24.9.1614.
8. Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes. *Chest*. 1999; 115(3): 867–68. doi: 10.1378/chest.115.3.867.
9. Юрьева М.Ю., Дворяшина И.В. Значение гипергликемии и вариабельности гликемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена. *Кардиология*. 2017; 57(4S): 38–46. doi: 10.18087/cardio.2403.

10. Sacre JW, Magliano DJ, Shaw JE. Heart failure hospitalisation relative to major atherosclerotic events in type 2 diabetes with versus without chronic kidney disease: A meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Metab.* 2021; 47(5): 101249. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101249.
11. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M et al. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart.* 2015; 101(14): 1139–48. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307131.
12. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(1): e002560. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
13. Segar MW, Khan MS, Patel KV et al. Prevalence and prognostic implications of diabetes with cardiomyopathy in community-dwelling adults. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(16): 1587–98. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.020.
14. Kaludercic N, Di Lisa F. Mitochondrial ROS formation in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 12. doi: 10.3389/fcvm.2020.00012.
15. De Geest B, Mishra M. Role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(4): 784. doi: 10.3390/antiox11040784.
16. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018; 122(4): 624–38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
17. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *J Physiol.* 2020; 598(14): 2977–93. doi: 10.1113/JP276747.
18. Fu J, Yu MG, Li Q et al. Insulin's actions on vascular tissues: Physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. *Mol Metab.* 2021; 52: 101236. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101236.
19. Seferovic PM, Paulus WJ, Rosano G et al. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2024; 26(9): 1893–903. doi: 10.1002/ejhf.3347.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
21. Radholm K, Figtree G, Perkovic V et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: Results from the CANVAS program. *Circulation.* 2018; 138(5): 458–68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
23. 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.
24. Matsue Y, Suzuki M., Nakamura Abe M. et al. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure. *Circ J.* 2011; 75(12): 2833–39. doi: 10.1253/circj.cj-11-0754.
25. Nichols GA, Moler EJ. Cardiovascular disease, heart failure, chronic kidney disease and depression independently increase the risk of incident diabetes. *Diabetologia.* 2011; 54(3): 523–26. doi: 10.1007/s00125-010-1965-8.
26. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab.* 1997; 23(3): 213–18.
27. Luther JM. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. *Steroids.* 2014; 91: 54–60. doi: 10.1016/j.steroids.2014.08.016.
28. Uriel N, Naka Y, Colombo PC et al. Improved diabetic control in advanced heart failure patients treated with left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(2): 195–99. doi: 10.1093/eurjhf/hfq204.
29. Andersson C, Norgaard ML, Hansen PR et al. Heart failure severity, as determined by loop diuretic dosages, predicts the risk of developing diabetes after myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(12): 1333–38. doi: 10.1093/eurjhf/hfq160.
30. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC et al.; Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation.* 2005; 112(1): 48–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528166.
31. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG et al.; Studies Of Left Ventricular Dysfunction. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 2003; 107(9): 1291–96. doi: 10.1161/01.cir.0000054611.89228.92.
32. Баранова Е.И., Большакова О.О. Антигипертензивная терапия и риск развития сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2008; 11(1): 55–60. doi: 10.14341/2072-0351-5947.
33. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A et al.; COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: Data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart.* 2007; 93(8): 968–73. doi: 10.1136/hrt.2006.092379.
34. Palazzuoli A, Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2023; 28(3): 585–96. doi: 10.1007/s10741-022-10238-6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

***Пантелеева Софья Викторовна** – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0009-0003-4222-8695; e-mail: sofia7652809@mail.ru

Ушанова Фатима Омариевна – к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 08.02.2025. **Рецензия получена** 18.03.2025. **Принята к публикации** 14.04.2025.

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, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Sofia V. Panteleeva** – clinical resident of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0003-4222-8695; e-mail: sofia7652809@mail.ru

Fatima O. Ushanova – C. Sci. (Med.), associate professor of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Corresponding author

Received: 08.02.2025. **Revision Received:** 18.03.2025. **Accepted:** 14.04.2025.



Инсулинорезистентность как ключевой фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при предиабете: возможности раннего терапевтического воздействия

Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С.

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

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за последние два десятилетия, они остаются основной причиной смерти во всем мире. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и предиабет широко распространены среди лиц с ССЗ и ассоциированы с неблагоприятными исходами. Широкая распространенность углеводных нарушений в популяции связаны преимущественно с развитием инсулинорезистентности (ИР), которая чаще всего представляет собой наиболее ранний дефект, формирующийся на самых ранних этапах кардиоренометаболического синдрома. Метаанализы наблюдательных исследований свидетельствуют, что взрослые среднего возраста с предиабетом имеют повышенный риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), сердечной недостаточности и смертности от всех причин. Согласно последним данным, при анализе 30-летнего риска предиабет в сравнении с нормогликемией был умеренно связан с риском развития таких осложнений, как АССЗ, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, и смертности от всех причин. Эта связь оставалась значимой даже после учета прогрессирования предиабета до СД2 (относительный риск 1,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,24). Таким образом, предиабет способствует риску развития неблагоприятных клинических исходов даже без прогрессирования до СД. Комплексная терапия, направленная на коррекцию ИР, может обеспечить достижение лучшей компенсации и предупредить развитие каскада кардиометаболических расстройств. В представленном обзоре освещена роль ИР и предиабета в развитии ССЗ и долгосрочные преимущества своевременной диагностики и терапии ранних нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, предиабет, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, метформин.

Для цитирования: Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С. Инсулинорезистентность как ключевой фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при предиабете: возможности раннего терапевтического воздействия. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 29–37. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-04



Insulin resistance as a key risk factor for cardiovascular complications in prediabetes: Early therapeutic options

Skuridina D.V., Demidova T.Yu., Chasovskaya Y.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Despite significant advances in the treatment of cardiovascular diseases (CVD) over the past two decades, they remain the leading cause of death worldwide. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and prediabetes are widespread among people with CVD and are associated with adverse outcomes. The widespread occurrence of carbohydrate disorders in the population is mainly associated with the development of insulin resistance (IR), which is most often the earliest defect formed at the earliest stages of cardiorenometabolic syndrome. Meta-analyses of observational studies have shown that middle-aged adults with prediabetes have an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ARVD), heart failure, and all-cause mortality. According to the latest data, in a 30-year risk analysis, prediabetes was moderately associated with the risk of complications such as CVD, chronic heart failure, chronic kidney disease, and all-cause mortality, compared with normoglycemia. This association remained significant even after taking into account the progression to T2DM (HR 1.18; 95% CI: 1.12–1.24), and 85% (95% CI: 75–94%) of the excess risk of developing any complications with prediabetes remained. That is, the progression of T2DM explains less than a quarter of the risks of clinical outcomes associated with prediabetes. In other words, prediabetes contributes to the risk of adverse clinical outcomes even without T2DM progression. And complex therapy aimed at correcting IR can ensure better compensation and prevent the development of a cascade of cardiometabolic disorders. This review will focus on the role of IR and prediabetes in the development of CVD and the long-term benefits of timely diagnosis and therapy of early carbohydrate metabolism disorders.

Key words: insulin resistance, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, metformin.

For citation: Skuridina D.V., Demidova T.Yu., Chasovskaya Y.S. Insulin resistance as a key risk factor for cardiovascular complications in prediabetes: Early therapeutic options. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 29–37. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-04

Введение

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжают расти по мере старения населения, что представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. С 1990 по 2019 годы количество случаев ССЗ в 204 странах мира увеличилось с 271 миллиона до 523 миллионов. Несмотря на значительные успехи в лечении ССЗ за последние два десятилетия, они остаются основной причиной смерти во всем мире. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и предиабет широко распространены среди лиц с ССЗ, а их наличие ассоциировано с неблагоприятными исходами [1, 2].

Углеводные нарушения в популяции связаны преимущественно с развитием инсулинорезистентности (ИР), которая чаще всего представляет собой наиболее ранний дефект, формирующийся еще на этапе избыточного веса и ожирения. При этом настороженность врачей первичного звена в отношении своевременного выявления предиабета довольно низкая. Сложившаяся ситуация неизбежно повышает заболеваемость СД2 и увеличивает риски развития сердечно-сосудистых осложнений.

Определение роли ИР и предиабета в развитии ССЗ, разработка эффективных подходов к своевременной диагностике ранних нарушений углеводного обмена и снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, инвалидизации и смертности населения являются одними из приоритетных направлений в здравоохранении. По последним данным, в США каждый третий взрослый имеет предиабет – уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 5,7–6,4% или уровень гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л [3]. Недавний метаанализ 50 исследований из 43 стран, проведенный Rooney M. R. et al (2025), продемонстрировал, что частота нарушения гликемии натощак (НГН) в популяции достигает 5,8%, а нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) – 9,1% [4].

Согласно оценкам Международной федерации диабета (IDF), к 2030 г. от предиабета будет страдать > 470 млн людей в мире. Среди лиц 20–79 лет прогнозируется возрастание частоты НТГ с 11,0% в 2030 г. до 11,4% в 2045 г., а НГН – с 6,5 до 6,9% соответственно. По российским данным (Дедов И.И. с соавт.) число больных СД2 в нашей стране за период с 2010 по 2022 г. увеличилось с 2036,2/100 тыс. до 3158,8/100 тыс. населения, и на начало 2023 года в Федеральном регистре СД насчитывалось 4962 762 человек (3,31% населения страны) с диабетом, у 92,33% (4,58 млн) из которых был диагностирован СД2. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), распространенность предиабета в России, оцененная по НГН, составляет 6,2%, при этом его частота выявления у мужчин выше, чем у женщин – 7,7 против 5,0% ($p < 0,001$) [5].

Инсулинорезистентность как первичное звено кардиометаболических расстройств

Известно, что предиабет выступает фактором риска развития СД2 и его микрососудистых осложнений. Кроме того, метаанализы обсервационных исследований показали, что взрослые среднего возраста с предиабетом имеют повышенный риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), сердечной недостаточности (СН) и смертности от всех причин [6–8]. Более того, есть публикации, подтверждающие потенциальную связь предиабета с повышенным риском онкологических заболеваний – рака печени, эндометрия и желудка / колоректального рака [9].

ИР представляет собой состояние, характеризующееся снижением биологического ответа тканей-мишеней, преимущественно печени, адипоцитов и скелетных мышц, на действие эндогенного или экзогенного инсулина. Инсулин оказывает плеiotропное воздействие, регулируя все виды метаболизма (углеводный, липидный, белковый) и митогенные процессы, включая рост, дифференцировку тканей, синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и транскрипцию генов. Развитие ИР может происходить в различных органах и тканях, что приводит к глюкозотоксичности и опосредованному повышению риска сосудистых заболеваний за счет увеличения уровня липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), а также стимуляции процессов неферментативного гликирования белков и липидов. Наряду с прочим инсулин вовлечен в регуляцию функций органов и тканей, которые не относятся к инсулинозависимым, в частности эндотелия и сосудистой стенки. В условиях гиперинсулинемии и ИР метаболические пути, регулируемые инсулином, в том числе и не связанные непосредственно с утилизацией глюкозы, подвергаются избыточной активации. Так, в почках этот гормон стимулирует усиленную реабсорбцию натрия, что способствует увеличению внутрисосудистого объема и, как следствие, повышению артериального давления (АД). В яичниках клетки экспрессируют рецепторы к инсулину, которые обладают высокой чувствительностью к изменениям его базальной концентрации. При гиперинсулинемии эти рецепторы индуцируют повышенную продукцию андрогенов, что вызывает гиперандрогению, клинически проявляющуюся гирсутизмом, олигоменореей и поликистозом яичников. В печени, несмотря на то что повышенный уровень инсулина способствует глюконеогенезу, липогенезу, являющийся инсулин-чувствительным процессом, гиперактивируется в условиях сохраненной чувствительности к гормону, что влечет за собой увеличение плотности липопротеидов. В результате развития ИР формируется дислипидемия, характеризующаяся высоким содержанием ТГ и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и сниженным уровнем липопротеидов высокой плотно-

сти (ЛПВП). Все это указывает на вклад дисфункции инсулинового сигналинга в патогенез атеросклероза. В условиях ИР свободные жирные кислоты (СЖК) оказывают повреждающее воздействие на кардиомиоциты, что приводит к гипертрофии и увеличению ригидности миокарда, формируя кардиомиопатию. Следствием этих изменений становятся повышение диастолического давления, снижение ударного объема и нарушение диастолической релаксации.

Таким образом, многообразные клинические проявления, ассоциированные с ИР, представляют собой следствие компенсаторной гиперинсулинемии, направленной на поддержание эугликемии. ИР следует рассматривать в контексте коморбидности с ожирением, нарушениями углеводного обмена, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом, синдромом поликистозных яичников, липодистрофией, почечной и сердечной недостаточностью ввиду их общей патогенетической взаимосвязи. Следовательно, современная концепция ИР выходит за рамки нарушений углеводного обмена и охватывает изменения в метаболизме липидов и белков, функции эндотелиальных клеток, а также в экспрессии генов.

Предиабет и сердечно-сосудистые исходы

Количественная оценка предиабета как самостоятельного фактора риска ССЗ, независимо от прогрессирования до диабета, может подтвердить высокую важность его ранней коррекции как для снижения рисков развития самого СД2, так и улучшения клинических исходов. Задавшись этими вопросами, Rooney M. R. et al. провели анализ 30-летнего риска осложнений у 10 310 пациентов с предиабетом (табл.), данные которого были опубликованы в начале этого года [4]. Когорта пациентов была подобрана из исследования риска атеросклероза среди населения Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), при этом в 1990–1992 гг. включенные в анализ субъекты не имели установленного диагноза диабета. Среди осложнений оценивались АССЗ, СН, хроническая болезнь почек (ХБП), комбинированная конечная точка (любое осложнение). Также анализировалась смертность от всех причин

Таблица. Кумулятивная частота исходов в течение 30 лет у людей с предиабетом [4]

Осложнения	Нормогликемия	Предиабет
Любые	68%	77%
Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания	18%	23%
Сердечная недостаточность	18%	25%
Хроническая болезнь почек	32%	36%
Смертность от всех причин	43%	56%

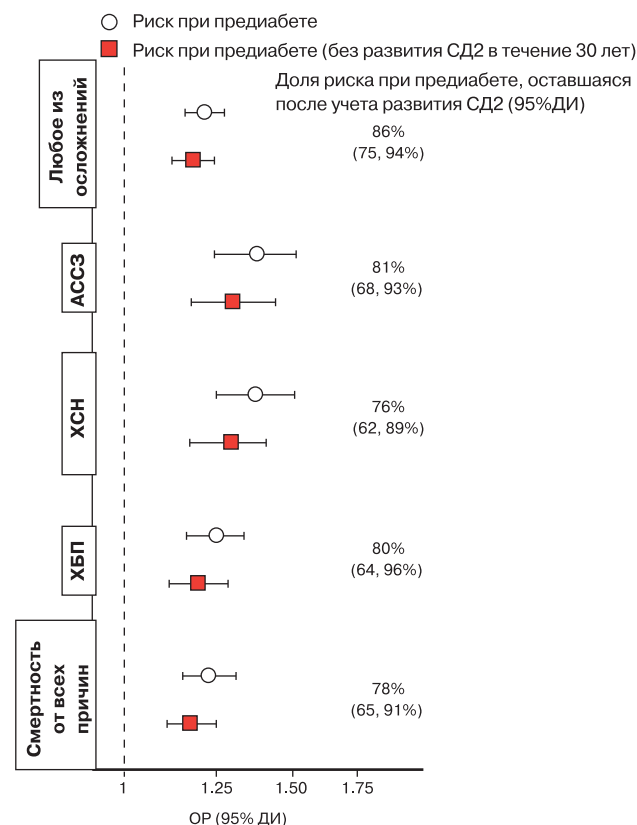


Рисунок 1. Доля риска развития осложнений после учета развития предиабета до сахарного диабета 2 типа [4]

Смертность от всех причин до и после развития у исследуемых пациентов СД2 с течением времени. В качестве АССЗ учитывались ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемический инсульт. Факт ХБП устанавливался на основании госпитализации или смерти, связанных с ХБП, при исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин. на 1,73м², или при ее снижении на ≥25% от исходного уровня, или при терминальной стадии заболевания почек. Из всей выборки у 60% исследуемых уже был диагностирован предиабет, за весь период наблюдения СД2 манифестировал у 30% пациентов, среднее время развития диабета составило 7 лет.

Наличие предиабета ассоциировалось со статистически значимо повышенным долгосрочным риском любых осложнений (относительный риск (ОР) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,27) и каждого осложнения в отдельности (ОРАССЗ 1,3 (95% ДИ: 1,25–1,52); ОР_{СН} 1,37 (95% ДИ: 1,25–1,51); ОР_{ХБП} 1,25 (95% ДИ: 1,16–1,34); ОР_{смертность} 1,23 (95% ДИ: 1,15–1,30)) после поправки на возраст и пол. К концу наблюдения люди, исходно имевшие предиабет, имели самую высокую кумулятивную частоту любых осложнений, независимо от развития диабета со временем.

После учета прогрессирования предиабета до СД2 у пациентов с исходным наличием предиабета в течение 30 лет сохранялись 85% (95% ДИ: 75–94%) избыточного риска любых осложнений (комбинированный исход; рис. 1). В отношении других долгосрочных ос-

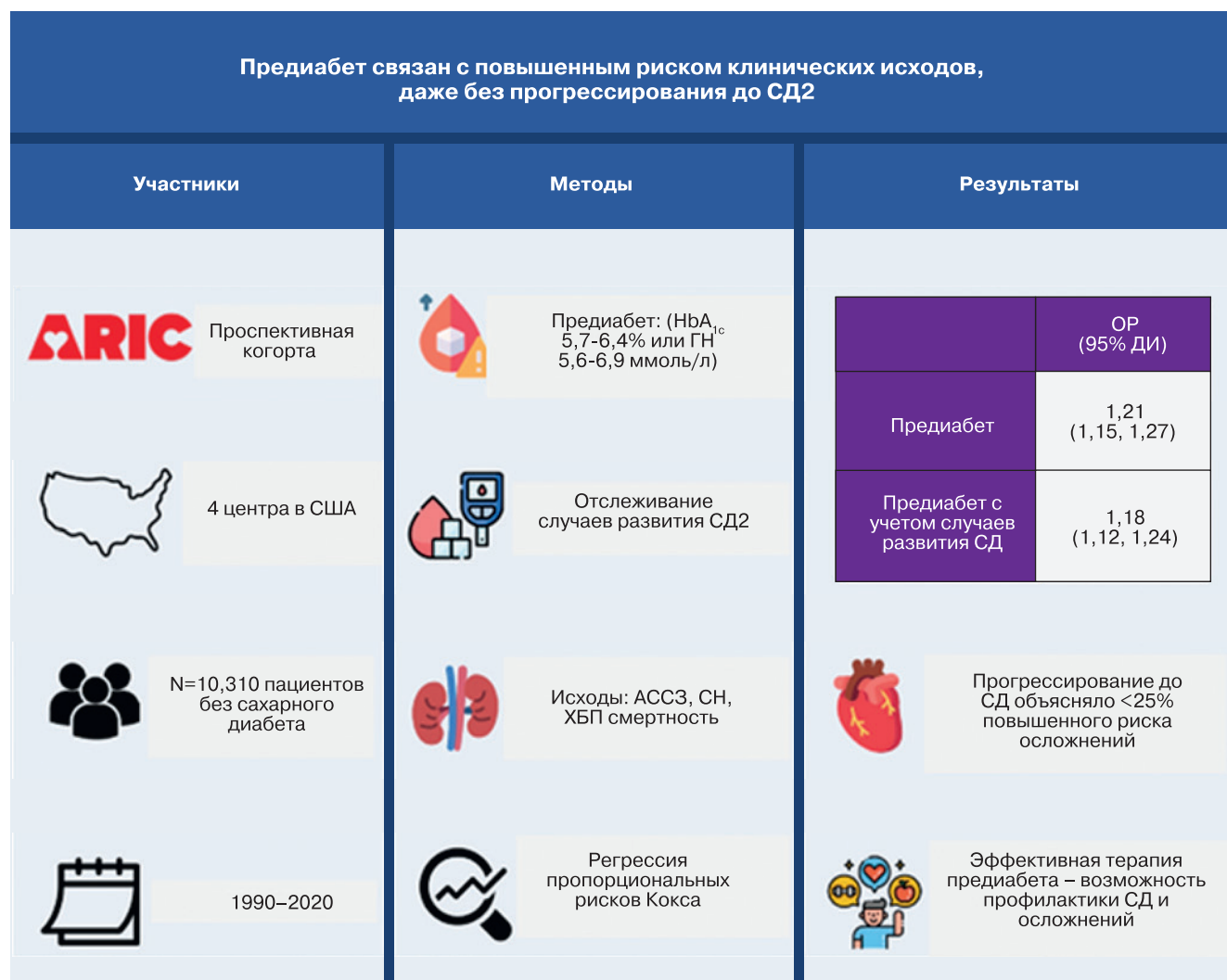


Рисунок 2. Ключевые данные анализа 30-летнего риска осложнений у 10,310 пациентов с преиабетом [4]. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ГН – гликемия натощак; СД – сахарный диабет 2; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

ложнений аналогичные показатели риска были следующими:

- 81% (95% ДИ: 68–93%) – для АССЗ;
- 76% (95% ДИ: 62–89%) – для СН;
- 80% (95% ДИ: 64–96%) – для ХБП;
- 78% (95% ДИ: 65–91%) – для смертности от всех причин.

Ассоциации преиабета с повышенным риском любых осложнений, АССЗ и смертности сохранялись после корректировки на исходные кардиометаболические факторы риска [4]. Избыточный оставшийся риск рассчитывался по формуле: $1 - [(OR_{\text{преиабет}} - OR_{\text{преиабет с риском прогрессирования до СД2}}) / (OR_{\text{преиабет}} - 1)]$ [4].

Обращает на себя внимание тот факт, что респонденты с исходным уровнем HbA_{1c} 6,0–6,4% имели самую сильную связь с неблагоприятными исходами, в то время как у участников с гликемией натощак 5,6–6,9 ммоль/л аналогичная связь была слабой. Вместе с тем ассоциации для преиабета, установленного на основе гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л с АССЗ, ХБП и смертностью от всех причин, сохранялись после

учета его прогрессирования до диабета, но оказались ослаблены для СН. При учете исходных кардиометаболических факторов риска у пациентов ассоциации уровней HbA_{1c} 5,7–6,4% и 6,0–6,4% с повышенным риском осложнений оставались статистически значимыми. При этом умеренная связь гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л с осложнениями была полностью объяснена исходными кардиометаболическими факторами риска [4].

Таким образом, преиабет был умеренно связан с риском развития различных осложнений по сравнению с нормогликемией (рис. 2). Эта связь оставалась значимой даже после учета его прогрессирования до СД2 (ОР 1,18; 95% ДИ: 1,12–1,24): 85% (95% ДИ: 75–94%) избыточного риска любых осложнений оставались при наличии преиабета. Иными словами, прогрессирование до СД объясняет менее четверти рисков клинических исходов, связанных с преиабетом. Таким образом, преиабет способствует риску развития неблагоприятных клинических исходов даже без прогрессирования его до диабета.

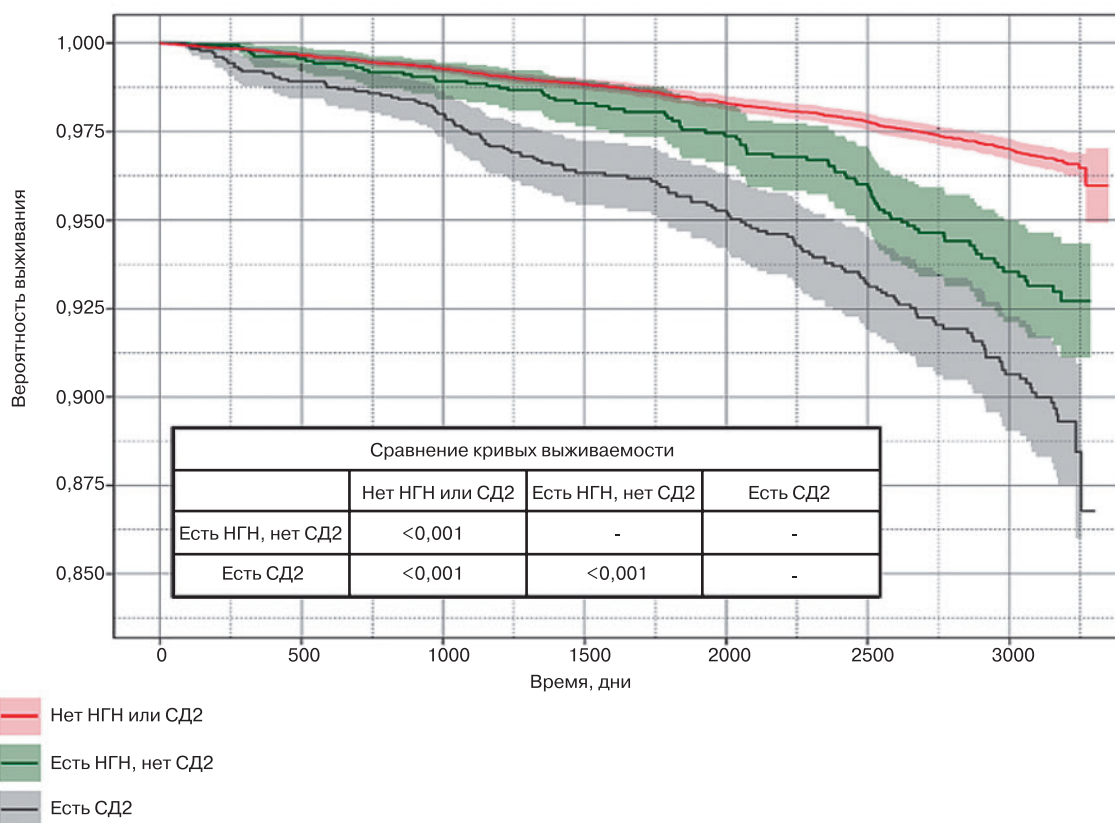


Рисунок 3. Выживаемость в российской популяции в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и нарушения гликемии натощак [5]. НГН – нарушение гликемии натощак; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

Согласно отечественным данным, наличие предиабета (НГН) и СД2 сопряжено со статистически значимым ухудшением выживаемости, в том числе сердечно-сосудистой (рис. 3). Однако многофакторный анализ с поправкой на пол, возраст и регион проживания свидетельствует о достоверно значимом вкладе в развитие осложнений только наличия СД2, но не НГН [5].

Новые потенциальные факторы повышения сердечно-сосудистого риска при предиабете

На сегодняшний день целый ряд исследований продемонстрировал тесную связь между статусом саркопении и здоровьем сердечно-сосудистой системы у лиц с диабетом или предиабетом. Ухудшение саркопении увеличивает вероятность ССЗ, тогда как выздоровление снижает этот риск у данной когорты пациентов [10–13].

Исследователи из Китая, используя базу данных Китайского исследования здравоохранения и пенсионного обеспечения (China Health and Retirement Longitudinal Study – CHARLS), изучили роль саркопении в повышении рисков развития ССЗ у людей с СД2 и предиабетом. Для анализа было отобрано в общей сложности 3024 участника. После корректировки данных с учетом сопутствующих факторов у пациентов с саркопенией риск развития сердечно-сосудистых заболеваний также оказался значительно повышен

по сравнению с лицами без саркопении (ОР 1,34; 95% ДИ: 1,04–1,72) [18]. По сравнению с участниками со стабильным статусом без саркопении, те, кто прогрессировал до возможной саркопении/саркопении, имели значительно более высокий риск возникновения новых ССЗ (ОР 1,37; 95% ДИ: 1,08–1,73). Напротив, у пациентов с исходной саркопенией, которые восстановились до статуса без саркопении/возможной саркопении, наблюдался значительно более низкий риск развития новых ССЗ относительно участников со стабильным статусом саркопении (ОР 0,40; 95% ДИ 0,20–0,82). Эти результаты оставались неизменными даже после дальнейшей корректировки данных с учетом использования антигипертензивных и противодиабетических препаратов.

Биологические механизмы, лежащие в основе связи между саркопенией и ССЗ, могут включать общие физиологические пути, такие как системное воспаление, окислительный стресс, чрезмерная активация убиквитин-протеасомной системы и НТГ. При этом в указанных работах результаты оставались значимыми даже после корректировки на традиционные факторы риска ССЗ, что позволяет рассматривать саркопению как дополнительный независимый кардиоваскулярный фактор риска у лиц с диабетом или предиабетом. Это свидетельствует о том, что устранение саркопении может играть существенную роль в профилактике ССЗ.

Современная концепция терапии предиабета: обзор накопленных данных

Накопленные данные свидетельствуют о том, что своевременное выявление лиц с предиабетом и эффективная терапия служат ключом к предотвращению возникновения СД2 и сердечно-сосудистых осложнений. Предполагается, что вмешательство в образ жизни является основным направлением лечения ранних нарушений углеводного обмена. Медикаментозное вмешательство может быть рекомендовано при НГН и НТГ, возрасте <60 лет, индексе массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², семейном анамнезе СД2 у родственников первой линии, высоком уровне триглицеридов [14].

Уменьшение количества случаев СД2 считается основным критерием оценки эффективности лечебных мероприятий при предиабете. На сегодняшний день есть убедительные доказательства того, что ранние вмешательства, связанные именно с изменением образа жизни и в меньшей степени с приемом метформина, могут значительно снизить заболеваемость СД2 [14–16]. Однако вопрос о том, могут ли ранние эффективные вмешательства при предиабете уменьшить смертность от всех причин, сердечно-сосудистые риски и возникновение микрососудистых осложнений, остается предметом дискуссий [17].

An X. et al. провели в 2023 г. метаанализ 7 исследований, посвященных эффективным вмешательствам при предиабете. В них приняли участие 26 389 пациентов, а общая продолжительность наблюдения составила 178 038,6 человеко-лет. Эти исследования включали оценку влияния акарбозы на сердечно-сосудистую систему (ACE, STOP-Non-insulindependent diabetes mellitus (STOP)), анализ результатов программ профилактики диабета Da Qing и DPP, оценку снижения риска развития диабета при использовании рамиприла и росиглитазона (DREAM-Rosiglitazone), изучение применения натеглинида и валсартана при НТГ (NAVIGATOR-Valsartan), данные о возможностях интенсивного вмешательства в образ жизни в финском исследовании профилактики диабета (FDPS) [9]. Результаты показали, что раннее эффективное терапевтическое вмешательство значительно (на 18%) снизило смертность от всех причин у пациентов с предиабетом без ССЗ в анамнезе (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,69–0,98; $p=0,03$), но не у пациентов с уже имеющимся анамнезом ССЗ ($p=0,29$).

Анализ подгрупп, основанный на разнице в индексе массы тела, не продемонстрировал существенных отличий в смертности от всех причин между обычными пациентами ($p=0,08$) и больными с избыточным весом ($p=0,28$). Раннее терапевтическое вмешательство эффективно (на 21%) снизило смертность от всех причин для пациентов с 10-летним сердечно-сосудистым риском $>10\%$ (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,66–0,95; $p=0,01$), в то время как эффект не был значимым для пациентов с 10-летним сердечно-сосудистым риском $<10\%$ ($p=0,67$). Получено, что раннее эффективное вмеша-

тельство может снизить сердечно-сосудистую смертность на 23% у пациентов без анамнеза ССЗ (ОР 0,77, 95% ДИ 0,60; 1,00), однако этот результат не достиг статистической значимости ($p=0,05$). У женщин отмечались более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности. Уменьшение сердечно-сосудистой смертности на 23% также наблюдалось у молодых людей (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,60–1,00), но оно не было статистически значимым ($p=0,05$) [18].

Повышение риска смерти от всех причин и новых случаев нефатальных сердечно-сосудистых событий, возникновения ИБС, ИМ, СН, фибрилляции предсердий, ХБП, некоторых видов рака, деменции при наличии предиабета установлено «зонтичным» обзоре 16 метаанализов проспективных исследований, выполненном Schlesinger S. et al. [19]. В исследовании Rooney M. R. et al. также было обнаружено, что предиабет ассоциируется с повышенным долгосрочным риском осложнений (комбинированные и индивидуальные исходы АССЗ, СН, ХБП, смертность от всех причин) [4]. При этом такие ассоциации сохранялись даже после учета промежуточного прогрессирования предиабета в СД2. Таким образом, предиабет в среднем возрасте может указывать на состояние высокого кардиоренометаболического риска даже тогда, когда СД2 не развивается.

Важно отметить, что сила ассоциаций предиабета с клиническими исходами варьирует в зависимости от критериев постановки диагноза. Наиболее сильная связь с клиническими исходами наблюдается для HbA1c 5,7–6,4% и самая слабая – для гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л. При этом определение гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л является высокочувствительным методом диагностики предиабета и охватывает большую часть населения, тогда как выявление предиабета, основанное только на показателе HbA1c, является более специфичным методом и охватывает меньшее количество лиц, но имеющих более высокий сердечно-сосудистый риск. Предиабет, установленный на основе оценки уровня HbA1c, был более тесно связан с осложнениями (ОР 1,4) [4].

В то же время, по данным Schlesinger S. et al., ассоциация со смертностью от всех причин была сильнее для предиабета, определяемого по НТГ, чем по HbA1c [19]. При этом китайскими исследователями Cai X et al. не было обнаружено значительной гетерогенности в отношении риска всех исходов, наблюдаемых для различных определений предиабета (НТГ или НГН) у пациентов с АССЗ, ($p > 0,10$) [7].

Так или иначе существующее на сегодняшний день представление о предиабете как о самостоятельном факторе риска развития АССЗ и общей смертности диктует необходимость его ранней коррекции. Современная терапия первой линии при предиабете включает модификацию образа жизни. Лицам с этим состоянием для уменьшения риска развития СД2 рекомендуется снижение массы тела минимум на 5–7%

**Как деревья
жизненно важны
для природы, так
метформин незаменим
для лечения диабета**

Выдающаяся терапия в лечении сахарного диабета 2 типа/ предиабета



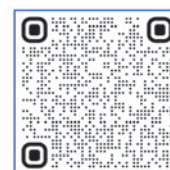
**Инструкция по медицинскому
применению ЛП Глюкофаж® Лонг**
ссылка на Государственный реестр
лекарственных средств:



1000 мг



750 мг



500 мг

Информация для специалистов здравоохранения.

СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

1. Timmins P et al. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2. Derosa G. et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017;11:148 1–1488. 3. Инструкция по медицинскому применению

лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛРС-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396). 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72.

5. Russia Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой».

от исходной (при наличии ожирения), увеличение физической активности до 150 мин. в неделю (уровень физических нагрузок подбирается индивидуально). Достижение большего снижения массы тела (10% и более) может обеспечить получение более значимых преимуществ. Медикаментозная терапия предиабета (особенно у лиц моложе 60 лет, у пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² и у женщин с гестационным СД в анамнезе) при отсутствии противопоказаний возможна в тех случаях, если мероприятия по изменению образа жизни не приводят к нормализации показателей углеводного обмена или же имеется очень высокий риск развития СД2 (с целью профилактики последнего). Оценку эффективности немедикаментозной терапии целесообразно осуществлять через 3–6 мес. после постановки диагноза.

Фокус на инсулинорезистентность как ключевой механизм медикаментозной коррекции ранних нарушений углеводного обмена

С учетом накопленных данных в качестве средств лекарственной терапии предиабета на сегодняшний день рассматривают инсулиносенсибилизирующие препараты, в первую очередь бигуаниды (метформин) [15, 20].

Нарушения чувствительности к инсулину могут возникать на трех уровнях: пререцепторном, рецепторном и пострецепторном. На пререцепторном уровне ИР обусловлена патологическими изменениями молекулы инсулина, секрецией проинсулина вместо инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также блокадой взаимодействия этого гормона со своим рецептором на поверхности клеток (например, при ХБП). ИР, развивающаяся на пререцепторном уровне, может быть следствием мутаций в гене, кодирующем инсулин. Наконец, на рецепторном уровне ИР характеризуется снижением количества инсулиновых рецепторов на поверхности клеток или уменьшением их аффинности к инсулину. Однако в большинстве случаев ИР обусловлена дефектами передачи инсулинового сигнала на пострецепторном уровне вследствие структурно-функциональных нарушений белков, участвующих в регуляции сигнальных каскадов.

Основные метаболические эффекты инсулина, в том числе стимуляция захвата глюкозы клетками-мишенями, реализуются посредством сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы B (Akt). Под воздействием PI3K происходит образование вторичного мессенджера – фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3) из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2), который обеспечивает последующую активацию PI3K/Akt пути. Влияние инсулина на транспорт глюкозы в периферических тканях посредством активации PI3K/Akt пути реализуется путем транслокации транспортера глюкозы GLUT 4 из цитозоля в плазматическую мембрану и по-

следующего переноса глюкозы через мембрану внутрь клетки. Белок IRS-1 связывается с PI3K и активирует ее, что вызывает фосфорилирование и активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Исследования демонстрируют, что ингибиторы PI3K и Akt снижают инсулин-стимулированную продукцию оксида азота (NO) [21].

Метформин оказывает многогранное влияние на ИР посредством нескольких взаимосвязанных механизмов. Основным из них считается стимуляция АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK), ключевого регулятора энергетического баланса клетки. Это, в свою очередь, запускает каскад событий, способствующих восстановлению нормального инсулинового сигналинга. Активация AMPK ингибирует mTORC1 (Mammalian Target of Rapamycin Complex 1), снижая фосфорилирование IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1) по сериновым остаткам, что препятствует отрицательной обратной связи и повышает способность инсулина к взаимодействию с рецептором. Кроме того, метформин посредством AMPK стимулирует транслокацию транспортера глюкозы GLUT4 на плазматическую мембрану адипоцитов и мышечных клеток, увеличивая захват глюкозы и уменьшая внутриклеточную глюкозотоксичность. Также этот препарат влияет на экспрессию генов, которые кодируют белки, участвующие в инсулиновом сигналинге, повышая их уровни и способствуя восстановлению нормальной чувствительности к инсулину. Ингибирование протеинтирозинфосфатазы 1B (PTP1B), негативного регулятора инсулинового сигналинга, тоже может быть одним из механизмов действия метформина. Совокупность этих сложных молекулярных механизмов позволяет метформину восстанавливать нарушенные пострецепторные процессы и снижать ИР, улучшая метаболический контроль.

Известно, что СД2 и предиабет имеют общие факторы риска, следовательно, и соответствующие профилактические программы должны иметь общие точки приложения. Для надлежащего управления сердечно-сосудистым риском у взрослых среднего возраста с предиабетом крайне важно достижение целевых значений кардиометаболических параметров, в том числе показателей артериального давления и уровня липидов [22]. Исследование DPP показало, что метформин не имеет преимуществ в лечении предиабета по сравнению с модификацией образа жизни, однако обладает эффективностью в снижении скорости конверсии предиабета в СД2 [9]. Согласно результатам DPP, прием метформина в течение 3 лет уменьшал риск развития СД2 на 31%. Профилактический эффект препарата сохранялся при продлении наблюдения в исследовании DPPoS (оценка проводилась через 10 и 15 лет после рандомизации в DPP) – риск СД2 в группе приема метформина было на 18% ниже по сравнению с плацебо. Длительное наблюдение (до 15 лет) продемонстрировало, что у лиц с предиа-

бетом применение метформина для профилактики СД2 было более эффективным у лиц со следующими исходными характеристиками: уровнем гликемии натощак 6,1–6,9 ммоль/л либо HbA1c 6,0–6,4% или у женщин с гестационным СД в анамнезе [9, 20].

Заключение

Таким образом, ИР является важным патогенетическим звеном, лежащим в основе глюкозо-, инсулино-, липотоксичности и приводящим к развитию СД2, ССЗ, неалкогольной жировой болезни печени

и других заболеваний. В связи с этим на сегодняшний день представляется очевидной необходимость раннего эффективного терапевтического вмешательства при ранних нарушениях углеводного обмена, которое служит не только мерой первичной профилактики диабета и его осложнений, но и путем снижения смертности от всех причин независимо от прогрессирования в СД2. Комплексная терапия, направленная на коррекцию ИР, может обеспечить достижение лучшей компенсации и предупредить развитие каскада кардиометаболических расстройств.

Литература/References

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(9): e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO et al.; Global burden of cardiovascular diseases writing group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Centers for Disease Control and Prevention (2024). National Diabetes Statistics Report. URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html> (date of access – 11.03.2025).
- Rooney MR, Wallace AS, Echouffo Tcheugui JB et al. Prediabetes is associated with elevated risk of clinical outcomes even without progression to diabetes. *Diabetologia*. 2025; 68(2): 357–66. doi: 10.1007/s00125-024-06315-0.
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. с соавт. Преадибет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23(5): 4022. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4022.
- Cai X, Liu X, Sun L et al. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(8):1746–53. doi: 10.1111/dom.14388.
- 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.
- Zhang X, Wu H, Fan B et al. The role of age on the risk relationship between prediabetes and major morbidities and mortality: analysis of the Hong Kong diabetes surveillance database of 2 million Chinese adults. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023; 30:100599. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100599.
- An X, Zhang Y, Sun W et al. Early effective intervention can significantly reduce all-cause mortality in prediabetic patients: A systematic review and meta-analysis based on high-quality clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1294819. doi: 10.3389/fendo.2024.1294819.
- Guo J, Wei Y, Heiland EG, Marseglia A. Differential impacts of fat and muscle mass on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024; 15(5): 1930–41. doi: 10.1002/jcsm.13542.
- Zeng F, Huang L, Zhang Y et al. Additive effect of sarcopenia and anemia on the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2022; 2022: 2202511. doi: 10.1155/2022/2202511.
- Boonpor J, Pell JP, Ho FK et al. In people with type 2 diabetes, sarcopenia is associated with the incidence of cardiovascular disease: A prospective cohort study from the UK Biobank. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26(2): 524–31. doi: 10.1111/dom.15338.
- Wang X, Zeng Q, Yu X, Li S. Sarcopenia and cardiovascular diseases in individuals with diabetes or prediabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2025; 27(3):e70024. doi: 10.1111/jch.70024.
- Aschner P. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care chair: Core contributors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 132: 169–70. doi: 10.1016/j.diabres.2017.09.002.
- Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and management of prediabetes: A review. *JAMA*. 2023; 329(14): 1206–16. doi: 10.1001/jama.2023.4063.
- Blond MB, Færch K, Herder C et al. The prediabetes conundrum: Striking the balance between risk and resources. *Diabetologia*. 2023; 66(6):1016–23. doi: 10.1007/s00125-023-05890-y.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2010; 375(9733): 2215–22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Gong Q, Zhang P, Wang J et al.; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(6): 452–61. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2.
- Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: Umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022; 65(2): 275–85. doi: 10.1007/s00125-021-05592-3.
- Драпкина О.М., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. с соавт. Диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации. 2-е изд. М.: ООО «Силиция-Полиграф». 2024; 36 с. ISBN 978-5-605-25982-4. doi: 10.15829/ROPNIZ-d100-2024.
- White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283(3): E413–22. doi: 10.1152/ajpendo.00514.2001.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1): S179–S218. doi: 10.2337/dc24-S010.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Часовская Юлия Сергеевна – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ORCID: 009-0006-5531-8202; e-mail: g.chasovskaya@gmail.com

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 11.03.2025. Рецензия получена 12.05.2025. Принята к публикации 20.05.2025.

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

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

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID: 0000-0001-6385-540X

Yuliya S. Chasovskaya – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 009-0006-5531-8202; e-mail: g.chasovskaya@gmail.com

*Corresponding author.

Received: 11.03.2025. Revision Received: 12.05.2025. Accepted: 20.05.2025.



Нарушения ритма сердца и сахарный диабет: что нужно знать клиницисту

Надыбина М.Н.¹, Ушанова Ф.О.¹, Измайлова Т.Я.²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

Несмотря на всестороннее изучение коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД), патогенетические механизмы и клиническое течение нарушений ритма сердца (НРС) при данной патологии требуют более детального исследования. НРС у пациентов с СД представляют собой серьезную клиническую проблему, являясь одним из ведущих факторов риска внезапной сердечной смерти. Патогенез аритмий при СД сложен и включает множество аспектов. Многочисленные факторы риска, в том числе хроническая гипергликемия, создают предпосылки для структурного ремоделирования миокарда – раннего маркера дисфункции сердечной мышцы. В то же время дисбаланс вегетативной нервной системы приводит к изменению электрической активности сердца и дисрегуляции ритма. Многообразие форм аритмий – наджелудочковых, желудочковых, брадиаритмий – определяет существенные диагностические и терапевтические трудности для медицинских специалистов и обуславливает необходимость комплексного подхода к обследованию этой категории пациентов. Понимание механизмов развития аритмий при СД необходимо для разработки эффективных методов профилактики и лечения. В представленном обзоре подробно рассмотрена патофизиология, лежащая в основе аритмий при СД, а также обозначены основные терапевтические цели для снижения риска аритмий и внезапной смерти у пациентов с СД.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, гипергликемия, внезапная сердечная смерть.

Для цитирования: Надыбина М.Н., Ушанова Ф.О., Измайлова Т.Я. Нарушения ритма сердца и сахарный диабет: что нужно знать клиницисту. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 38–46. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-05



Cardiac arrhythmias and diabetes mellitus: What a clinician needs to know

Nadybina M.N.¹, Ushanova F.O.¹, Izmaylova T.Ya.²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Despite a comprehensive study of such comorbidities as cardiovascular diseases and diabetes mellitus (DM), the pathogenetic mechanisms and clinical course of cardiac arrhythmias in this pathology require more detailed research. Cardiac arrhythmias are the leading cause of sudden cardiac death in patients with diabetes, presenting a serious clinical problem. The pathogenesis of arrhythmias in DM is complex and multifaceted. Numerous risk factors, including chronic hyperglycemia, create a background for structural remodeling of the myocardium, which is an early marker of heart muscle dysfunction. Concurrently, dysregulation of the autonomic nervous system leads to significant changes in the electrical activity of the heart and causes rhythm disorders. The variety of arrhythmias, including supraventricular and ventricular arrhythmias as well as bradyarrhythmias, creates significant diagnostic and therapeutic challenges for medical professionals and necessitates an integrated approach to diagnosing this category of patients. Understanding the mechanisms of arrhythmia development in DM is crucial for their effective prevention and treatment. This review examines the pathophysiological mechanisms underlying arrhythmias in DM and identifies the main therapeutic goals for reducing the risk of sudden cardiac death.

Key words: cardiac arrhythmia, atrial fibrillation, diabetes mellitus, hyperglycemia, sudden cardiac death.

For citation: Nadybina M.N., Ushanova F.O., Izmaylova T.Ya. Cardiac arrhythmias and diabetes mellitus: What a clinician needs to know. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 38–46. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-05

Введение

Глобальная распространенность сахарного диабета (СД) постоянно растет, а ассоциированные с ним осложнения и заболевания определяют высокие показатели инвалидизации и смертности во всем мире. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в настоящее время количество взрослых людей (20–79 лет) с СД составляет 537 млн человек, а к 2045 г. этот показатель, по прогнозам ученых, вырастет до 783 млн. Установлено, что СД являлся причиной 6,7 млн смер-

тей в 2021 г., то есть в среднем каждые 5 с 1 человек умирает от осложнений этого заболевания [1]. Общеизвестно, что пациенты с СД подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), манифестирующих в виде ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), артериальной гипертензии (АГ), инсульта, заболеваний аорты и периферических артерий, а также в ряде случаев нарушений ритма сердца (НРС). Кроме того, СД выступает одним из основных факторов риска хронической болезни почек (ХБП), которая

сама по себе служит предпосылкой прогрессирующего ССЗ [2].

Все вышеперечисленные коморбидные состояния повышают риск сердечно-сосудистой смертности, а также смертности от всех причин, что вызывает особую настороженность в медицинском сообществе. При этом диагноз СД 2 типа (СД2) зачастую ставится уже после возникновения осложнений, поскольку заболевание может долгое время протекать бессимптомно. Длительная нескорректированная гипергликемия способствует развитию микро- и макрососудистых осложнений, угрожающих жизни. В результате пациенты в течение нескольких месяцев или даже лет находятся в декомпенсированном состоянии, что неблагоприятно сказывается на течении СД и сокращает продолжительность жизни. ССЗ являются основной причиной смертности у пациентов с диабетом, что подчеркивает важность раннего выявления и контроля гликемии для предотвращения серьезных осложнений и улучшения прогноза жизни.

В структуре ССЗ одним из малоизученных на сегодняшний день направлений остается вопрос взаимосвязи СД и НРС. Известно, что аритмии встречаются у 1% всех лиц в возрасте до 55 лет и у 5% в возрасте старше 65 лет. Внезапная сердечная смерть (ВСС), вызванная фибрилляцией желудочков (ФЖ), является ведущей причиной смертности в западных странах: на ее долю приходится до 20% общей смертности и до 50% случаев смерти от ССЗ [3].

НРС чаще всего возникают на фоне предшествующей ИБС, СН, гипертонической болезни (ГБ) и отягощают состояние пациентов с СД. Однако наличие СД, как ранее было показано, также выступает независимым фактором возникновения НРС. В ходе метаанализа, включившего 14 исследований с участием 346 356 пациентов и 5647 случаев ВСС, было установлено, что риск ВСС был в два раза выше у больных с СД по сравнению с пациентами без этого заболевания [4]. Для пациентов с СД ВСС представляет особый риск, поскольку хроническая гипергликемия является независимым фактором, ускоряющим процесс атеросклеротического поражения сосудов. Кроме того, частота ВСС заметно повышается с возрастом, что обусловлено прогрессирующим атеросклерозом и увеличением риска развития аритмий и других сердечно-сосудистых осложнений.

В данном обзоре подробно рассмотрены патофизиология, лежащая в основе аритмий при СД, а также обозначены основные терапевтические цели для снижения риска аритмий и внезапной смерти у пациентов с диабетом.

Виды аритмий, ассоциированных с СД

Эпидемии ожирения и СД ассоциированы с развитием как наджелудочковых (наджелудочковая экстрасистолия, фибрилляция и трепетание предсердий, атриовентрикулярная узловая тахикардия), так и же-

лудочковых аритмий (трепетание и фибрилляция желудочков) и брадиаритмий.

Наиболее распространенная форма аритмий при СД – *фибрилляция предсердий (ФП)*. Трепетание предсердий (ТП) и мерцание / ФП представляют собой наджелудочковые тахикардии, характеризующиеся наиболее высокой частотой ритма предсердий. Выделяют пароксизмальную (продолжительностью менее 7 сут. от начала пароксизма), персистирующую и постоянную формы ФП. Персистирующая ФП длится более 7 сут., не способна к спонтанному прерыванию и требует проведения электрической кардиоверсии. Постоянной или хронической именуется ФП длительностью свыше 7 сут. в том случае, если попытки ее устранения не эффективны. Обычно формированию постоянной формы ФП предшествует период рецидивирования пароксизмов.

К настоящему времени взаимосвязь СД и ФП достаточно хорошо изучена. ФП характеризуется хаотичной электрической активностью предсердий, приводящей к дисрегуляции сердечного ритма. Как правило, она начинается с коротких эпизодов нарушения ритма (пароксизмальная форма ФП) продолжительностью менее 7 дней. Постепенно у большинства пациентов ФП становится более частой и продолжительной, в конечном итоге переходя в персистирующую или постоянную форму. ФП – тяжелое хроническое прогрессирующее заболевание, связанное с многочисленными неблагоприятными и даже фатальными исходами, включая сердечную недостаточность, деменцию и инсульты вследствие тромбоэмболии мозговых сосудов. Кроме того, такие симптомы ФП, как учащенное сердцебиение, одышка, обмороки, общая слабость, повышенная потливость и тревожность, снижают качество жизни пациентов. У пациентов с СД 1 типа (СД1) или СД2 могут наблюдаться электрические и структурные изменения миокарда предсердий, поэтому они наиболее уязвимы к аритмогенезу и возникновению ФП [5].

В нескольких исследованиях ФП была связана со значительно более высоким риском смертности от всех причин и сопоставимо более высоким риском смерти от ССЗ, инсульта и сердечной недостаточности. Широко известное в диабетологии исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было проведено для изучения влияния на ССЗ интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартным лечением. В результате было обнаружено, что у пациентов с СД каждый последующий год вероятность развития ФП увеличивается на 3%, при этом уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) >9,0% ассоциирован с почти двукратным возрастанием риска ФП [6].

Из других клинически значимых пароксизмальных *наджелудочковых тахикардий (НЖТ)* также широко распространена пароксизмальная атриовентрикулярная (АВ) узловая тахикардия, составляющая около половины всех случаев НЖТ и представляющая

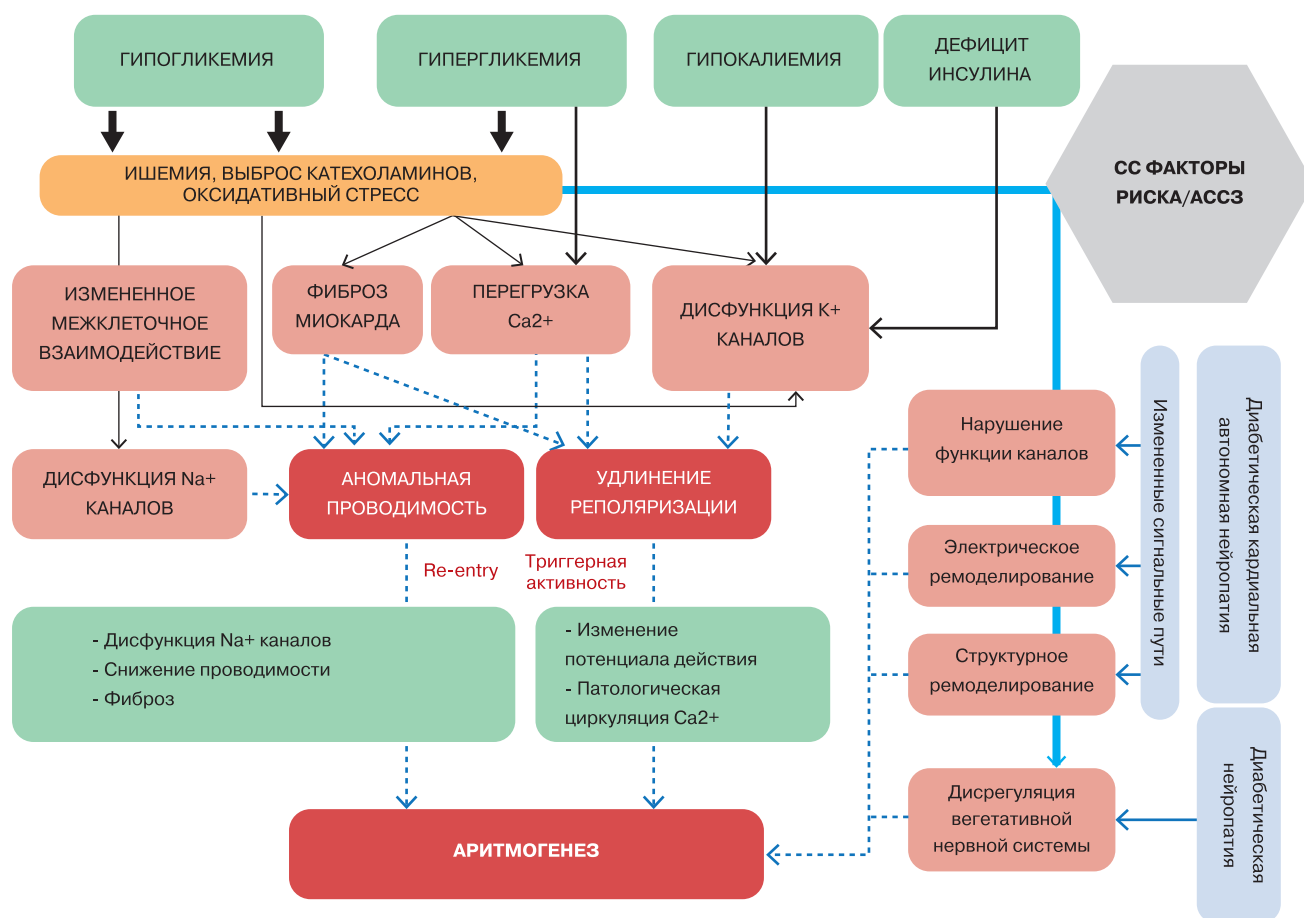


Рисунок 1. Ключевые аспекты аритмогенеза при сахарном диабете. СС – сердечно-сосудистые; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания [9]

серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов. Распространенность клинически значимой симптоматической НЖТ доказанно выше среди пациентов с СД, пороками клапанов сердца и СН [7].

К желудочковым аритмиям, наиболее часто ассоциированным с СД, относятся желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ). Желудочковые аритмии чаще всего возникают на фоне ИБС, кардиомиопатии и СН, а также гипер- и гипогликемии при некомпенсированном СД [8]. Желудочковые аритмии наиболее опасны для жизни, так как способствуют развитию кардиогенного шока и ВСС.

Брадиаритмии характеризуются замедленной выработкой электрических импульсов и замедленным ритмом желудочков, обусловленным блокадой проведения импульсов. Брадиаритмии включают дисфункцию синусового узла (ДСУ), синоатриальную (СА) блокаду, АВ-блокаду, внутрисердечные блокады и синдром слабости синусового узла (СССУ). Наиболее часто встречающийся вид брадиаритмий при СД – АВ-блокада. Ее распространенность среди пациентов с длительным стажем СД, по некоторым данным, может достигать 10–20%.

Таким образом, СД нарушает работу проводящей системы сердца на разных уровнях и создает усло-

вия для возникновения разных вариантов аритмий, таких как фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковые аритмии и брадиаритмии. С каждым годом течения диабета вероятность аритмий и ВСС возрастает из-за прогрессирующих микроангиопатий и метаболических нарушений, а также развития кардиомиопатии.

Патогенез НРС при СД: электрофизиология

Патогенез аритмий при СД сложен и имеет многофакторную природу. Хроническая гипергликемия провоцирует ишемию микроциркуляторного русла, что является одним из этиологических факторов последующего ремоделирования миокарда. Как следствие, миокард таких пациентов становится наиболее уязвим к аритмогенезу. Кроме того, персистенция хронической ишемии миокарда усугубляется повышенным адренергическим возбуждением и спазмом сосудов микроциркуляторного русла. Метаболические нарушения, возникающие вследствие оксидативного стресса и воспаления, приводят к дисрегуляции ионных каналов кардиомиоцитов и перегрузке кальцием, что становится пусковым фактором развития НРС. Ключевые аспекты патогенеза НРС при СД отображены на рисунке 1.

С точки зрения физиологии НРС возникают в результате повторного входа волны возбуждения — механизма re-entry. Это основной аритмогенный механизм, которому особенно подвержены пациенты с СД ввиду аномальной электрофизиологии миокарда. Гипоксия кардиомиоцитов и дисфункция ионных каналов провоцируют, во-первых, нарушение реполяризации и проводимости/проведения потенциала действия, а во-вторых, клеточное воспаление, апоптоз кардиомиоцитов и фиброз. В результате каскад патологических реакций приводит к структурному и электрофизиологическому изменению миокарда. Ремоделированный миокард предсердий у таких пациентов является мощным аритмогенным субстратом для возникновения патологического очага, так как в нем нарушается проведение нервного импульса к кардиомиоцитам, и его повторный вход по механизму re-entry вызывает развитие аритмий. Кроме того, формируется гипертрофия кардиомиоцитов, которая также способствует поддержанию очагов эктопической активности.

Таким образом, хроническая гипергликемия и ишемия миокарда при СД выступают этиологическими факторами НРС, и в частности ФП. Все вышеперечисленные изменения в совокупности с кардиальной автономной нейропатией и нарушением вегетативной регуляции приводят к дисрегуляции сердечного ритма [10].

Ключевыми эффекторами ремоделирования миокарда служат сердечные фибробласты. В одном из исследований культивирование фибробластов из миокарда пациентов с СД2 показало повышенную экспрессию в них коллагена 1 типа и усиленную пролиферацию по сравнению с лицами контрольной группы. Эти результаты позволяют предположить, что сердечные фибробласты у пациентов с СД2 приобретают профибротический фенотип, что способствует активному замещению миокарда соединительной тканью [11].

Кардиальная автономная нейропатия

Одним из факторов дисрегуляции сердечной деятельности является также кардиальная автономная нейропатия (КАН). КАН представляет собой одно из сердечно-сосудистых осложнений СД и характеризуется поражением проводящих путей сердца, вследствие чего может нарушаться проведение импульса на разных уровнях. Например, нарушение работы синусового узла (СУ) провоцирует СССУ или синусовую брадикардию. Поражение нижележащих отделов вызывает возникновение ФП, блокад различных локализаций либо желудочковых аритмий. Кроме того, происходит нарушение вегетативной регуляции сердечного ритма, что влечет за собой дисбаланс между симпатической и парасимпатической иннервацией. Как следствие, увеличение симпатического тонуса и снижение парасимпатического влияния на сердце

способствуют развитию аритмий, а также безболевого ишемии миокарда (БИМ). У пациентов с СД традиционные факторы риска ССЗ, а также хроническая некомпенсированная гипергликемия и инсулинорезистентность располагают к прогрессированию кардиальной автономной нейропатии [12]. БИМ характеризуется снижением коронарного кровотока и нарушением перфузии миокарда без проявления типичной ангинозной боли, что делает это состояние особенно опасным, поскольку пациент может не осознавать начавшейся ишемии и не обращаться своевременно за медицинской помощью. Поэтому данное состояние ассоциируется с повышенным риском развития острого инфаркта миокарда (ИМ), жизнеугрожающих аритмий и ВСС. Эффективный гликемический контроль у пациентов с СД играет ключевую роль в предотвращении БИМ и других последствий КАН, так как позволяет минимизировать повреждение нервных волокон и сосудов, что, в свою очередь, снижает вероятность развития ишемических событий. В ходе многолетнего исследования DCCT было доказано, что интенсивный гликемический контроль уменьшает риск возникновения КАН на 60% при СД1 по сравнению с традиционной терапией [13].

Считается, что как гипергликемия, так и гипогликемия независимо друг от друга служат факторами патогенеза НРС и особенно связаны с повышенным риском развития желудочковых аритмий. Например, известно, что высокий уровень HbA1c в диапазоне от 8 до 10% ассоциирован с появлением спонтанной ЖТ, а оптимальный контроль гликемии помогает снизить частоту ЖТ и ВСС у пациентов с СД высокого сердечно-сосудистого риска [8]. Гипогликемия, в свою очередь, приводит к выбросу катехоламинов, последующему сужению сосудов микроциркуляторного русла, ишемии миокарда и возникновению НРС. Наиболее часто гипогликемия бывает индуцирована инъекциями инсулина в некорректных дозировках, что в редких случаях даже приводит к ночной смерти (также называемой синдром «смерти в постели») при СД1. Вероятные причины такой смерти — злокачественные нарушения сердечного ритма, кардиальная автономная нейропатия, вегетативная недостаточность, ассоциированная с гипогликемией или же совокупность этих факторов. Также, согласно исследованиям, у больных, умерших в постели, отмечались более высокий уровень HbA1c, более низкий индекс массы тела и более высокая суточная доза инсулина по сравнению с выжившими либо теми, кто умер от других причин [14]. То есть для многих молодых людей с СД1 использование привычно высоких дозировок инсулина может обернуться фатальными последствиями. Особенно важно это учитывать больным с низкой массой тела и тщательно рассчитывать углеводный коэффициент, а также суточную потребность инсулина, ис-

ходя из индивидуальных потребностей организма. В ряде крупных исследований также сообщалось о случаях внезапной аритмической смерти среди пациентов с СД2, применяющих инсулин. Эпизоды легкой гипогликемии наблюдались у 41,7% пациентов из группы интенсивного контроля гликемии (получавшей инсулин гларгин) и у 14,4% из группы контроля. В то же время эпизоды тяжелой гипогликемии имели место в 5,7 и 1,8% случаев соответственно. В результате легкая гипогликемия не была связана с каким-либо нежелательным исходом при ее своевременной коррекции, однако тяжелая гипогликемия была ассоциирована с большим риском аритмической смерти [15, 16].

Таким образом, понимание патогенеза аритмий при СД крайне важно для определения основных точек приложения терапии, успешного компенсирования НРС или их предотвращения.

Факторы риска нарушений сердечного ритма

Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, предшествующие возникновению НРС, можно разделить на немодифицируемые (пожилой возраст и мужской пол) и модифицируемые (СН, АГ, дислипидемия, ХБП, курение, низкая физическая активность, ожирение и СД). Согласно данным Европейской ассоциации по изучению сердечного ритма, СД1 и СД2 повышают риск НРС ввиду многих сопутствующих факторов, как сердечно-сосудистых (АГ, предшествующий ИМ или инсульт, пороки клапанов сердца, заболевания периферических артерий), так и диабет-ассоциированных (неудовлетворительный гликемический контроль, диабетическая полинейропатия или кардиомиопатия, ожирение). Среди кардиоваскулярных факторов риска следует отметить АГ, так как среди пациентов с АГ и СД наиболее высока распространенность впервые возникшей ФП. В то же время интенсивный контроль артериального давления (АД) связан с более низким риском развития ФП и СН [9].

В настоящее время появляется все больше свидетельств того, что СД и ожирение, будучи тесно взаимосвязаны, также значимо увеличивают риск НРС и ВСС. У пациентов с ожирением задолго до манифестации той или иной формы НРС обнаруживаются клинически значимые структурные изменения миокарда, а также отклонения по данным электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (гипертрофия левого желудочка, критический стеноз коронарных артерий, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка). Анализ ЭКГ может выявить нарушение желудочковой проводимости (например, удлинение или фрагментацию интервала QRS) у некоторых больных. Наиболее часто у пациентов с СД1 и СД2, а также с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) встречается именно удлинение интервала QT, что включает в себе высокий аритмогенный потенциал. Кроме

того, по данным многолетнего исследования сердечно-сосудистого научно-исследовательского центра Великобритании, у лиц с ожирением значительно выше распространенность критического стеноза коронарных артерий, чем у пациентов без ожирения (23 против 10%, $p < 0,001$). Особенно примечательно, что это пациенты моложе 35 лет [17].

Стеноз коронарных артерий и ИБС чаще встречаются у пациентов с СД и ожирением, однако это далеко не единственная причина, объясняющая повышенный риск ВСС у них. Существуют также другие независимые предикторы возникновения аритмий при СД: это показатели HbA1c, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов. Таким образом, стратегии профилактики ФП у пациентов с СД должны быть направлены на контроль сопутствующих заболеваний, особенно снижение веса, АД и биохимических показателей крови.

Также данные последних современных исследований свидетельствуют о том, что определенную роль в механизме ВСС при СД может играть ХБП. Проведенные эксперименты на животных моделях показывают, что прогрессирующая ХБП при диабете характеризуется повышенной частотой желудочковых аритмий. У таких мышей наблюдались замедление скорости проведения импульса, увеличение продолжительности потенциала действия и миокардиальный фиброз при гистологическом исследовании. В результате инкубации кардиомиоцитов человека с терминальной стадией ХБП при помощи метода оптического картирования также было выявлено увеличение продолжительности потенциала действия [18]. Более того, ХБП может сопровождаться электролитными нарушениями, таким как гипокалиемия/гиперкалиемия и гипомагниемия, которые способны влиять на электрическую активность сердца и способствовать развитию аритмий. Эти данные подтверждают потенциальную взаимосвязь ХБП и ВСС и указывают на уязвимую популяцию пациентов с ХБП, требующих более тщательного наблюдения и антиаритмического контроля. Наличие у больных одновременно ФП, СД и ХБП порождает целый ряд серьезных проблем в определении их прогноза и тактики ведения. Коморбидность таких больных, которые, как правило, относятся к лицам пожилого и старческого возраста, обуславливает высокий средний балл по шкале CHA2DS2-VASc (>3), что предопределяет и более высокий риск у них тромбоэмболического инсульта относительно пациентов с изолированной ФП.

Диагностика

Своевременная диагностика ФП у пациентов с СД критически важна, так как у них значительно повышен риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), тяжелой инвалидизации

и необратимых последствий. При отсутствии других сопутствующих заболеваний у больных СД с каждым годом риск ОНМК увеличивается на 2,2% [2]. В связи с частой встречаемостью бессимптомной («тихой») ФП пациентам с СД следует своевременно проходить обследование на наличие этого вида аритмии с помощью анализа стандартной двенадцатиканальной ЭКГ. Согласно рекомендациям Европейского сообщества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), всем пациентам с СД в возрасте старше 65 лет следует выполнять скрининг на ФП посредством пальпации пульса или холтеровского мониторирования ЭКГ [19].

Также необходима оценка структурно-геометрических показателей миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Клинические изменения проявляются увеличением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и снижением сократительной способности обоих желудочков. Для пациентов с СД более характерен концентрический вариант гипертрофии миокарда, что может быть объяснено повышенной нагрузкой на кардиомиоциты в условиях гипергликемии и липотоксичности. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется гипертрофией миокарда ЛЖ или правого желудочка (>1,5 см). Клинически эти изменения выражаются в виде увеличения массы миокарда ЛЖ, снижения сократительной способности обоих желудочков и ударного объема. Кроме того, интерстициальный фиброз приводит к повышенной диастолической жесткости. Как следствие, у таких пациентов чаще встречается значительная и выраженная легочная гипертензия, что усугубляет их сердечно-сосудистый прогноз [20].

Лечение

Консервативное лечение аритмий при СД включает коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска и медикаментозную терапию. Первое подразумевает отказ от курения, изменение образа жизни, повышение уровня физической активности, соблюдение принципов здорового питания, а также нормализацию СД и коррекцию дислипидемии. Для обеспечения высокой приверженности пациентов к лечению необходимо проводить мотивационное консультирование и детально разъяснять им принципы поддержания здоровья. Это имеет особое значение для больных с уже имеющимися структурными изменениями миокарда, например с ГКМП, поскольку их сердце особенно чувствительно к перегрузкам и дополнительным стрессовым факторам.

В медикаментозной терапии можно выделить две основные составляющие: лечение собственно НРС и сахароснижающую терапию.

Лечение НРС

Коморбидные пациенты с ФП и СД относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска,

и им показана терапия антикоагулянтами с целью профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО). В настоящее время препаратами первой линии в терапии ФП служат прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Их несомненным преимуществом над антагонистами витамина К является отсутствие необходимости мониторинга международного нормализованного отношения. К основным ПОАК, применяющимся в соответствии с российскими клиническими рекомендациями, относятся прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) и прямой ингибитор тромбина (дабигатрана этексилат). При подборе терапии ПОАК важно, чтобы препарат обеспечивал снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, сопутствующих СД. Например, в исследовании ROCKET AF ривароксабан снижал риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ФП и СД в сравнении с варфарином [21]. Следовательно, для пациентов с СД прием ривароксабана будет предпочтительнее в сравнении с другими препаратами этой группы.

Учитывая актуальность этого вопроса для пациентов с СД, стоит отметить, что наличие диабетической ретинопатии не увеличивает вероятность внутриглазных кровоизлияний на фоне антикоагулянтной терапии. Тем не менее перед назначением антикоагулянтов рассчитывается риск кровотечений по шкале HAS-BLED и риск тромбоэмболических событий по шкале CHA2DS2-VASc, чтобы выбрать наиболее подходящий пациенту препарат [22].

Купирование острых состояний

Для лечения остро возникших брадиаритмий, а именно АВ-блокады 1 и 2 степени, применяется атропин как наиболее эффективно действующий препарат на уровне АВ-узла. Также производится постановка временного электрокардиостимулятора (ЭКС) как промежуточный этап перед имплантацией постоянного ЭКС [23].

Для лечения остро возникших ТП или ФП продолжительностью до 48 ч используют внутривенное введение антиаритмических средств, таких как амиодарон, соталол или пропафенон. Кроме этого, для купирования впервые возникшего приступа применяют чреспищеводную электростимуляцию предсердий. В случае выраженных нарушений гемодинамики, а также неэффективности медикаментозного лечения предпочтение отдается неотложной электрической кардиоверсии. Пациентам с постоянной формой ФП в целях контроля частоты ритма желудочков рекомендовано использовать бета-адреноблокаторы (атенолол, бисопролол), дигоксин, а также селективные блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем). При рецидивах ФП на фоне антиаритмической терапии методом выбора служит проведение катетерной абляции предсердий.

Сахароснижающая терапия

Компенсация СД также является необходимым условием для снижения риска ТЭО при постоянной форме ФП, равно как и для предотвращения развития аритмий у пациентов высокого риска. Согласно рекомендациям ESC по лечению ССЗ у пациентов с СД от 2023 г., особое внимание необходимо уделять многофакторному, междисциплинарному подходу с участием врачей разных дисциплин для совместного принятия решений и реализации персонализированной стратегии лечения. Также необходима стратификация сердечно-сосудистого риска с помощью шкалы SCORE2-Diabetes для подбора персонализированной терапии. Благодаря такому подходу возможно длительное сохранение здорового миокарда и улучшение качества жизни пациентов с СД [2].

За последнее десятилетие были опубликованы результаты крупных исследований сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД при применении сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), тиазолидиндионы (ТЗД), метформин. Положительное влияние сахароснижающих препаратов на риск развития ФП широко обсуждается.

Препараты из группы иНГЛТ-2 обладают рядомплейотропных эффектов, которые включают нормализацию уровня глюкозы в крови, снижение АД и массы тела. Они также улучшают эндотелиальную функцию, снижают жесткость сосудов и их общее периферическое сопротивление, тем самым уменьшая преднагрузку на сердце. Это инновационный класс препаратов, который способствует не только стабильной компенсации углеводного обмена, но и замедлению прогрессирования ХБП и уменьшению риска сердечно-сосудистых событий. Многокомпонентное действие иНГЛТ-2 направлено в том числе на стабилизацию ритма сердца. Метаанализы современных исследований иНГЛТ-2 демонстрируют снижение частоты ФП, ТП и ЖТ, а также риска ВСС на фоне терапии этими препаратами по сравнению с плацебо [24]. Кроме того, терапия иНГЛТ-2 была ассоциирована с меньшим количеством случаев ФП в исследовании канаглифлозина и дапаглифлозина (исследования CANVAS и DECLARE-TIMI 58 соответственно) [25, 26].

Доказано, что препараты класса арГПП-1 также достоверно снижают риск ФП и ТП. Они уменьшают оксидативный стресс и воспаление, модулируют работу вегетативной нервной системы и митохондрий в клетках, улучшают метаболизм кардиомиоцитов и оказывают протективное действие на сердечно-сосудистую систему, в том числе на электрическое и структурное ремоделирование предсердий. Наряду с этим арГПП-1 способствуют снижению веса путем регуляции термогенеза бурой жировой ткани, а также стабилизируют АД. Основные механизмы, с помощью

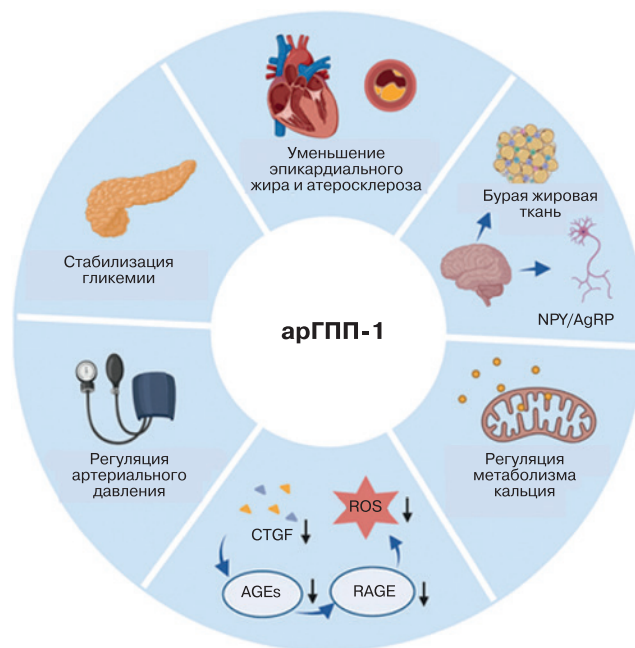


Рисунок 2. Основные механизмы действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [27]. арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; CTGF (connective tissue growth factor) – фактор роста соединительной ткани; AGEs (advanced glycation end product) – конечные продукты гликирования; RAGE (receptor for advanced glycation end product) – рецептор конечных продуктов гликирования; ROS (reactive oxygen species) – активные формы кислорода; NPY (neuropeptide Y) – нейропептид Y; AgRP (agouti-related peptide) – Агути-подобный пептид

которых арГПП-1 регулируют генез ФП, представлены на рисунке 2.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях лираглутида (LEADER) и эмпаглифлозина (EMPA-REG OUTCOME) на фоне применения этих лекарственных средств был достигнут антиаритмический эффект в изучаемых группах (суррогатная конечная точка). Предполагается, что этот эффект может быть обусловлен в том числе стимуляцией высвобождения глюкагона или увеличением уровня кетоновых тел в крови, которые способны оказывать симпатико-супрессивное действие и снижать риск возникновения аритмий [28, 29].

В некоторых исследованиях было высказано предположение, что метформин и пиоглитазон способны уменьшать риск впервые возникшей ФП. Так, согласно данным работы Liou Y. S. et al., ТЗД могут оказывать положительное влияние на противовоспалительную и антиоксидантную активность сердечной мышцы, уменьшая фиброз миокарда предсердий, снижая воспалительную реакцию и окислительный стресс, тем самым подавляя возникновение ФП и уменьшая ремоделирование миокарда. Добавим, что у пациентов, получавших инсулин, риск возникновения ФП в этом исследовании, напротив, оказался выше [30].

Что касается метформина, то известно, что он действительно снижает долгосрочный риск ФП и инсульта. Кроме того, этот препарат способствует улучшению липидного спектра крови, что важно

для коррекции дислипидемии как одного из факторов риска ФП. По данным исследований, монотерапия метформином значительно уменьшает риск всех типов аритмий по сравнению с производными сульфонилмочевины (ПСМ), а также наджелудочковых аритмий и брадикардии в сопоставлении с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 и ТЗД [24]. В рамках крупного рандомизированного исследования UKPDS были получены наиболее многообещающие результаты относительно применения метформина, а именно снижение риска развития ИМ на 39%, ВСС на 50% и инсульта в среднем на 41% [31].

Вместе с тем необходимо привести и некоторые настораживающие факты относительно влияния саароснижающей терапии на сердечный ритм. Так, установлено, что применение ПСМ ассоциировано с удлинением интервала QT и более высоким риском желудочковых аритмий. Кроме того, прием средств этого класса сопряжен с наибольшим риском гипогликемии, которая является аритмогенным фактором. Как следствие, возрастает риск ЖТ и ВСС. Поэтому стоит помнить, что интенсивная сахароснижающая терапия и частые эпизоды гипогликемии способны повышать риск ИМ и сердечно-сосудистой смертности.

Следует также отметить, что наиболее перспективные результаты в терапии коморбидных пациентов с СД в последнее время показал новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) финеренон. Известно, что гиперсекреция альдостерона у больных с гипертонической болезнью и ХБП приводит к задержке воды и натрия в организме и, как следствие, к гипернатриемии. Также в результате этого стимулируется повышенная генерация активных форм кислорода, инициируются воспалительные реакции и окислительный стресс. Данные патофизиологические процессы оказывают негативное влияние на миокард и сосудистую систему, способствуя кардиоваскулярному ремоделированию, фиброзу миокарда и артерий. Более того, активация минералокортикоидных рецепторов вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и увеличивает их жесткость. Как следствие, возрастают риски аритмий, ИМ и СН, поэтому предотвращение гиперактивации минералокортикоидных рецепторов – ключевая терапевтическая мишень для пациентов с СД2 и ССЗ [32]. Несколько крупномасштабных клинических исследований продемонстрировали, что, независимо от наличия ССЗ в анамнезе, финеренон снижает риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с СД2. В исследовании FIDELIO-DKD этот препарат уменьшал риск впервые возникших ТП или ФП у больных с СД2 с ХБП независимо от исходного анамнеза, а также улучшал сердечные и почечные исходы. Финеренон позволил расширить

понимание механизмов развития ССЗ и ХБП у пациентов с СД2, подтвердил эффективность АМКР в снижении риска сердечно-сосудистых событий и открыл новые перспективы в лечении ряда заболеваний, в том числе таких осложнений СД, как диабетическая ретинопатия, ФП и легочная гипертензия [33].

Заключение

Таким образом, эффективное и корректное управление СД важно для предотвращения аритмий и снижения риска сердечно-сосудистой смертности. В ходе нашей работы были детально проанализированы основные механизмы развития аритмий при СД, а также их влияние на прогноз и качество жизни пациентов. На основании вышесказанного можно сделать следующие выводы.

1. Патогенез НРС при СД характеризуется комплексным взаимодействием метаболических, структурных и нейрогуморальных нарушений. Первоочередным триггерным фактором выступает гипергликемия, которая запускает каскад патологических процессов на клеточном уровне и приводит к структурному и электрическому ремоделированию миокарда.
2. Вегетативная дисрегуляция, а именно кардиальная автономная нейропатия также играет ключевую роль в развитии аритмий у пациентов с СД. Увеличение симпатического тонуса и снижение парасимпатического влияния на сердце создают предпосылки для развития жизнеугрожающих нарушений ритма, а также БИМ, что непосредственно связано с высоким риском ВСС.
3. Оценка структурно-геометрических показателей миокарда по данным ЭхоКГ позволяет распознать начальные изменения миокарда и своевременно профилактировать НРС или начать лечение.
4. Применение сахароснижающих препаратов и АМКР существенно расширило доступные терапевтические возможности в лечении коморбидных пациентов с ССЗ, так как каждая из этих групп лекарственных средств оказывает благоприятное воздействие на миокард и влияет на патогенез аритмий.
5. Установлены группы риска по развитию жизнеугрожающих аритмий, среди которых можно выделить пациентов с ожирением, АГ, ИБС, а также ХБП в анамнезе.

Понимание механизмов развития аритмий при СД имеет большую практическую значимость для врачей разных специальностей. Ранняя диагностика НРС при СД и последующее совместное ведение пациентов эндокринологами и кардиологами необходимы для своевременной коррекции метаболических нарушений, предотвращения серьезных сердечно-сосудистых осложнений и улучшения качества жизни больных.

Литература/References

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org> (date of access – 02.04.2025).
- Marx N, Federici M, Schutt K et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023; 44(39): 4043–40. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
- Remme CA. Sudden cardiac death in diabetes and obesity: Mechanisms and therapeutic strategies. *Can J Cardiol*. 2022; 38(4): 418–26. doi: 10.1016/j.cjca.2022.01.001.
- Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014; 177(2): 535–37. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.105.
- Homan EA, Reyes MV, Hickey KT, Morrow JP. Clinical overview of obesity and diabetes mellitus as risk factors for atrial fibrillation and sudden cardiac death. *Front Physiol*. 2019; 9: 1847. doi: 10.3389/fphys.2019.01847.
- Fatemi O, Yuriditsky E, Tsoufous C et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 2014; 114(8): 1217–22. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
- Go AS, Hlatky MA, Liu TI et al. Contemporary burden and correlates of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(14): e008759. doi: 10.1161/JAHA.118.008759.
- Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Suboptimal glycemic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in a high-risk population. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29(1): 9–14. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00298.x.
- Gorenk B, Boriani G, Dan GA et al.; ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2018; 20(6): 895–96. doi: 10.1093/europace/euy051. Erratum in: *Europace*. 2018; 20(6): 948. doi: 10.1093/europace/euy103.
- Tse G, Lai ET, Tse V, Yeo JM. Molecular and electrophysiological mechanisms underlying cardiac arrhythmogenesis in diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 2848759. doi: 10.1155/2016/2848759.
- Sedgwick B, Riches K, Bageghni SA et al. Investigating inherent functional differences between human cardiac fibroblasts cultured from nondiabetic and Type 2 diabetic donors. *Cardiovasc Pathol*. 2014; 23(4): 204–10. doi: 10.1016/j.carpath.2014.03.004.
- Нуждина Е.В., Давыдова Е.В. Автономная кардиальная нейропатия и ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими болезнями системы кровообращения и почек. *Профилактическая медицина*. 2020; 23(1): 131–138. doi: 10.17116/profmed202023011127.
- Pop-Busui R, Braffett BH, Zinman B et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2016; 40(1): 94–100. doi: 10.2337/dc16-1397.
- Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF et al. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: Analysis from two childhood-onset Type 1 diabetes registries. *Diabet Med*. 2011; 28(3): 293–300. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03154.x.
- Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013; 34(40): 3137–44. doi: 10.1093/eurheartj/ehs332.
- Andersen A, Bagger JI, Sørensen SK et al. Associations of hypoglycemia, glycemic variability and risk of cardiac arrhythmias in insulin-treated patients with type 2 diabetes: A prospective, observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 241. doi: 10.1186/s12933-021-01425-0.
- Finocchiaro G, Papadakis M, Dhutia H et al. Obesity and sudden cardiac death in the young: Clinical and pathological insights from a large national registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(4): 395–401. doi: 10.1177/2047487317751291.
- Laurita KR, Khan S, McMahon T et al. Ventricular arrhythmias in mouse models of diabetic kidney disease. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 20570. doi: 10.1038/s41598-021-99891-9.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020; 41(45): 4317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz828.
- Ушанова Ф. О., Измайлова М. Я., Надыбина М. Н. Нарушения сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 5(2): 12–18. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-12.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ: Фибрилляция и трепетание предсердий. 2020; с 76.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ: Брадикардии и нарушения проводимости. 2020; с. 28.
- Моргунов Л. Ю. Сахарный диабет и нарушения ритма сердца. *Лечащий врач*. 2024; 27(3): 7–15. doi: 10.51793/OS.2024.27.3.001.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: Insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation*. 2020; 141(15): 1227–34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.
- Zhong J, Chen H, Liu Q et al. GLP-1 receptor agonists and myocardial metabolism in atrial fibrillation. *J Pharm Anal*. 2024; 14(5): 100917. doi: 10.1016/j.jpaha.2023.12.007.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Liou YS, Yang FY, Chen HY, Jong GP. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: A population-based nested case control study. *PLoS One*. 2018; 13(8): e0197245. doi: 10.1371/journal.pone.0197245.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *Lancet*. 1998; 352(9131): 854–65.
- Lv R, Xu L, Che L et al. Cardiovascular-renal protective effect and molecular mechanism of finerenone in type 2 diabetic mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1125693. doi: 10.3389/fendo.2023.1125693.
- Filippatos G, Bakris GL, Pitt B et al. Finerenone reduces new-onset atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(2): 142–52. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.079.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Надыбина Маргарита Николаевна – аспирант кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0002-6891-1711; e-mail: mita0098@gmail.com

Ушанова Фатима Омариевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID:0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Измайлова Тамара Ярагиевна – студентка, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID: 0009-0008-9443-3961

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 07.02.2025. Рецензия получена 12.03.2025. Принята к публикации 4.04.2025.

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

*Margarita N. Nadybina – graduate student of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6891-1711; e-mail address: mita0098@gmail.com

Fatima O. Ushanova – C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Tamara Y. Izmailova – student at the Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia. ORCID: 0009-0008-9443-3961

*Corresponding author

Received: 07.02.2025. Revision Received: 12.03.2025. Accepted: 4.04.2025.



Сердечно-сосудистые эффекты семаглутида: многогранные механизмы системной органопротекции

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Алиева М.А.

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

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – многофакторное заболевание, которое является независимым фактором риска тяжелого сердечно-сосудистого прогноза. Наряду с СД2 ожирение также признано одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), распространенность которого достигла эпидемических масштабов. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – инновационный класс сахароснижающих препаратов, влияющие не только на метаболические нарушения, но и на различные ткани и органы. Представители семейства инкретинов арГПП-1 обладают уникальными плеiotропными эффектами, обширной доказательной базой, высокой метаболической эффективностью и безопасностью. В статье дан подробный обзор клинических исследований этой группы сахароснижающих препаратов. Особое внимание среди арГПП-1 заслуживает семаглутид, который в крупных рандомизированных клинических исследованиях показал не только превосходные результаты в отношении гликемического контроля и снижения массы тела, но также кардио- и нефропротективные свойства по сравнению с другими препаратами этого класса. На данный момент семаглутид является первым арГПП-1, продемонстрировавшим благоприятное влияние на главные конечные точки основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), течение и риск развития атеросклеротических ССЗ и хронической сердечной недостаточности как у пациентов с СД2, так и у пациентов с ожирением. Это позволяет использовать его не только для лечения СД2, но и для лечения ожирения и снижения риска ССЗ. Таким образом, улучшение на фоне терапии арГПП-1 качества жизни пациентов как с метаболическими нарушениями, так и ССЗ, открывают новые горизонты для применения этих препаратов в различных областях медицины.

Ключевые слова: глюкагоноподобный пептид-1, ожирение, сахарный диабет 2 типа, плеiotропные эффекты, семаглутид, хроническая сердечная недостаточность, инкретины, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Алиева М.А. Сердечно-сосудистые эффекты семаглутида: многогранные механизмы системной органопротекции. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 47–56. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-06



Cardiovascular effects of semaglutide: Multifaceted mechanisms of systemic organoprotection

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya., Alieva M.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial disease that is an independent risk factor for severe cardiovascular prognosis. Along with T2DM, obesity is also recognized as one of the most important risk factors for cardiovascular diseases (CVD), the prevalence of which has reached epidemic proportions. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are an innovative class of hypoglycemic drugs that affect not only metabolic disorders, but also various tissues and organs. Representatives of the incretin family of GLP-1 RA have unique pleiotropic effects, an extensive evidence base, high metabolic efficiency and safety. The article provides a detailed review of clinical studies conducted with this group of hypoglycemic drugs. Semaglutide deserves special attention among the GLP-1 RA drugs, which showed excellent results in large randomized clinical trials not only in terms of glycemic control and weight loss, but also cardio- and nephroprotective properties compared to other drugs of this class. At present, semaglutide is the first GLP-1 RA that demonstrated a favorable effect on the main endpoints of major adverse cardiovascular events (MACE), the course and risk of atherosclerotic CVD and chronic heart failure in both patients with T2DM and in patients with obesity. This allows the drug to be used not only for the treatment of T2DM, but also for the treatment of obesity and reduction of the risk of CVD. Thus, the improvement in the quality of life of patients with both metabolic disorders and CVD during GLP-1 RA therapy opens up new horizons for the use of these drugs in various fields of medicine.

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

For citation: Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya., Alieva M.A. Cardiovascular effects of semaglutide: Multifaceted mechanisms of systemic organoprotection. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 47–56. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-06

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении нескольких десятилетий занимают ведущие позиции в рейтинге причин смертности населения

в развитых странах мира. Еще в прошлом веке Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) повысила приоритетность программ по профилактике хронических неинфекционных заболеваний, на которые

приходится 31% общей летальности в мире. На сегодняшний день результаты многочисленных крупных эпидемиологических исследований доказали значимую роль метаболических нарушений в развитии кардиоваскулярной патологии. В частности, сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение выделены как основные элементы кардиоренометаболического континуума, которые ассоциируются со значительным риском развития тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти заболевания не только связаны с высокой летальностью, но и приводят к тяжелой инвалидизации и социальной изолированности пациентов трудоспособного возраста.

СД2 как многофакторное заболевание сопряжено с многочисленными различными метаболическими нарушениями и является независимым фактором риска тяжелого сердечно-сосудистого прогноза. Согласно данным международного проспективного когортного исследования EpiDREAM, увеличение глюкозы плазмы натощак на 1 ммоль/л увеличивало шансы осложнений со стороны кардиоваскулярной системы на 17% [1]. Наличие СД2 повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) более чем в 2 раза и связано с клиническим изменением течения, ранним развитием и более тяжелыми последствиями [2]. Известно, что у пациентов с СД2 атеросклеротические осложнения, в частности инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия напряжения, развиваются на 10–15 лет раньше по сравнению с общей популяцией. Среди пациентов с СД2 регистрируется высокая частота бессимптомных форм ИБС: безболезненный стеноз коронарных артерий выявляется в 7% случаев в общей популяции и в 16,8% случаев у пациентов с нарушениями углеводного обмена. У пациентов с СД2 риск инсульта в 3–7 раз выше, причем более 90% случаев представляют собой тяжелые геморрагические инсульты с медленным и часто неполным восстановлением. Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с СД2 моложе 65 лет значительно выше, чем в общей популяции: в 4 раза у мужчин и в 8 раз у женщин. У 50–75% больных СД2 без сопутствующей кардиоваскулярной патологии диагностируется диастолическая дисфункция, рассматриваемая как проявление диабетической кардиомиопатии. Прогноз у пациентов с диабетом и ХСН неблагоприятен и ассоциируется с существенно более высоким риском госпитализации и летальным исходом по сравнению с общей популяцией. Так, по официальным данным Федерального регистра сахарного диабета 2022 г., основной причиной смерти пациентов с СД2 была сердечная недостаточность (24,2% – ХСН, 13,1% – острая сердечная недостаточность), 10,0% приходилось на нарушение мозгового кровообращения и 3,7% – на ИМ. В настоящее время экспертами ВОЗ диабет признан одной из самых опасных неинфекционных эпидемий мира, а специалистами Международной диабетической федерации – «общемировой социальной катастрофой» [3].

Наряду с СД2 к важнейшим факторам риска ССЗ относится ожирение: его распространенность достигла масштабов эпидемии и демонстрирует тенденцию к чрезвычайно высокому росту во всех социально-демографических группах. В 2024 г. организация NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) опубликовала результаты, согласно которым в настоящее время ожирением страдает более миллиарда человек в мире – почти 880 млн взрослых и 159 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет. По результатам исследования ЭССЕ-РФ, в нашей стране ожирение имеется у 26,9% мужчин и 30,1% женщин. Превышение оптимальных значений индекса массы тела (ИМТ) стало причиной 4 млн смертей от неинфекционных заболеваний, более 2/3 из которых были обусловлены ССЗ, при этом висцеральное ожирение выступает независимым предиктором смерти от всех причин [4]. По оценкам ВОЗ, избыточная масса тела или ожирение являются причиной ИБС в 21% случаев, ишемического инсульта в 23% случаев, артериальной гипертензии (АГ) – в 39% и СД2 – в 52%. Даже умеренное повышение висцерального ожирения ассоциируется с нарушением углеводного обмена: так, у лиц женского пола с ИМТ 23–25 кг/м² риск развития СД2 в 3 раза выше по сравнению с женщинами, имеющих ИМТ менее 23 кг/м². Кроме того, избыточная масса тела мощнейший фактор риска развития ХСН, причем существующие данные свидетельствуют о более значимом риске развития ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ). Американское общество кардиологов внесло ожирение в алгоритм H2FPEF, разработанный для ранней диагностики ХСНсФВ, как один из ключевых параметров, увеличивающих риск развития данного фенотипа сердечной недостаточности. Согласно данным одного из самых крупных исследований, проведенных Kenchaiah S. et al. в рамках Фремингемского исследования, при возрастании ИМТ на 1 единицу риск сердечной недостаточности повышается на 5% у мужчин и на 7% у женщин.

Таким образом, на сегодняшний день мировыми сообществами в области здравоохранения большое внимание уделяется комплексному ведению пациентов с кардиоренометаболическими заболеваниями. С одной стороны, это обусловлено тесной взаимосвязью развития этих патологий, наличием общих звеньев патогенеза, а с другой – наличием общего ряда синергетических терапевтических подходов. Клинические и экспериментальные исследования показали значимую роль гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, а также низкоинтенсивного воспалительного процесса в развитии эндотелиальной дисфункции, прогрессировании атеросклеротических процессов в сосудах и митохондриальной дисфункции, а также процессов фиброза в миокарде. При этом на протяжении многих лет интенсивный контроль гликемии считался краеугольным в лечении диабета, направленным на предотвращение микрососудистых

осложнений. Однако вопрос о влиянии интенсивного контроля на снижение риска макрососудистых осложнений и ХСН остается предметом активных дискуссий. В частности, результаты исследований ADVANCE и VADT, хотя и продемонстрировали умеренное снижение риска отдельных макрососудистых событий, однако статистически значимого снижения совокупного риска сердечно-сосудистой смертности или развития нефатальных ССЗ в группе интенсивного контроля гликемии достигнуто не было.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что успех в лечении СД2 в значительной степени зависит от контроля факторов риска, включающего меры по изменению образа жизни, контроль параметров липидного и углеводного обмена, массы тела и артериального давления (АД). Однако данная концепция была дополнена, и на сегодняшний день, помимо многофакторного контроля, ведущие профессиональные организации (Американская диабетическая ассоциация, Европейская ассоциация по изучению диабета, Российская ассоциация эндокринологов) интегрируют пациентоориентированный подход. Суть данной концепции заключается в персонализации терапии на основе выявления дополнительной доминирующей клинической проблемы, на которую может повлиять правильно выбранный противодиабетический препарат. На основании результатов серии масштабных CVOT-исследований, посвященных сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающей терапии, были установлены выраженные кардио- и нефропротективные эффекты, а также значимое влияние на массу тела двух инновационных классов лекарственных средств – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера-2 (иНГЛТ-2) [5]. Именно иНГЛТ-2 и арГПП-1 рекомендовано назначать пациентам с СД2, у которых есть АССЗ, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) и ожирение.

АрГПП-1 – одни из самых многообещающих классов антидиабетических препаратов, относящиеся к семейству инкретинов. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – это гормон (инкретин), который вырабатывается L-клетками кишечника в ответ на прием углеводсодержащей пищи. Его основные эффекты включают глюкозозависимую стимуляцию инсулина, подавление секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка и, следовательно, улучшение постпрандиального гликемического ответа, а также прямое влияние на центральную нервную систему, приводящее к снижению аппетита и массы тела. В ходе исследований арГПП-1 продемонстрировали не только благоприятное влияние на коррекцию метаболических нарушений, но и дюжину плеiotропных эффектов на сердечно-сосудистую систему и почки. В крупном метаанализе, который объединил 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общим участием 56 004 пациентов (ELIXA (ликсисенатид), LEADER (лираглу-

тид), SUSTAIN-6 (семаглутид), EXSCCEL (эксенатид), Harmony Outcomes (альбиглутид), REWIND (дулаглутид) и PIONEER 6 (пероральный семаглутид)), было установлено значимое снижение основных конечных точек основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) на 12%, СС – на 11%, инсульта – на 16%, ИМ – на 9%, ХСН – на 9% и общей смертности – на 12%. Наряду с этим отмечалось благоприятное влияние арГПП-1 на почечные исходы со снижением их развития на 17% [6]. Стоит подчеркнуть, что эффективность в профилактике атеросклеротических ССЗ (АССЗ) показали арГПП-1 длительного действия, к которым относятся лираглутид, дулаглутид и семаглутид. Это привело к смещению фокуса внимания с гликемических эффектов препаратов на негликемические, ассоциированные с органопротекцией и влиянием на сердечно-сосудистые и почечные конечные точки, что изменило парадигму лечения СД2.

Особое внимание среди арГПП-1 заслуживает семаглутид, обладающий уникальными плеiotропными эффектами, обширной доказательной базой, высокой метаболической эффективностью и безопасностью. В крупных РКИ этот препарат показал не только превосходные результаты в отношении гликемического контроля и снижения массы тела, но также наличие кардио- и нефропротективных свойств по сравнению с другими препаратами этого класса. На данный момент семаглутид является первым арГПП-1, продемонстрировавшим благоприятное влияние на главные конечные точки MACE, течение и риск развития АССЗ и ХСН как у пациентов с СД2, так и у больных с ожирением. Это открывает новые перспективы не только в лечении ССЗ у широкого круга пациентов, но и в первичной профилактике этих заболеваний. Возможность применения семаглутида у пациентов с ожирением без сопутствующего СД2 представляет собой значительный прорыв в стратегии снижения сердечно-сосудистого риска, что особенно актуально в связи с высокой распространенностью ожирения и его вкладом в развитие ССЗ.

Влияние семаглутида на АССЗ: обзор клинических исследований

Традиционно к АССЗ относят ИБС, нарушения мозгового кровообращения и заболевания артерий нижних конечностей. Впервые сердечно-сосудистые преимущества арГПП-1 были обнаружены в исследовании LEADER, где оценивалась эффективность и безопасность лираглутида у пациентов с СД2. В группе лираглутида, вводимого 1 раз в сутки в дозе 1,8 мг, помимо значимого снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), отмечалось снижение сердечно-сосудистых событий на 13%, смертности от всех причин на 15% и смертности от ССЗ на 22%. При этом, правда, не было выявлено достоверного снижения риска ИМ и инсультов ($p > 0,05$) [7].

Результатом дальнейших исследований, направленных на создание молекулы с более длительным периодом полураспада, чем у лираглутида, для обеспечения более удобного режима дозирования стал препарат семаглутид. Этого удалось достичь путем замены аланина на аминокислоту в 8-й позиции и удлинения цепочки жирных кислот с C16 до C18. В результате семаглутид сохранил 94% гомологичности с человеческим ГПП-1, однако его сродство к рецептору ГПП-1 снизилось в 3 раза по сравнению с лираглутидом, в то время как сродство к альбумину, наоборот, увеличилось в 5,6 раза. Эти модификации обеспечили длительный период полураспада семаглутида (155–183 ч), что позволило установить менее частый режим приема препарата – 1 раз в неделю.

Эффективность и безопасность семаглутида впервые изучались в исследовательской программе SUSTAIN [8], которая включила 10 различных исследований и более 10 тыс. пациентов с СД2. Согласно полученным результатам, семаглутид продемонстрировал достоверно значимое преимущество в снижении уровня HbA1c и массы тела не только перед инсулином гларгин, ситаглиптином, канаглифлозином, но и перед другими представителями класса арГПП-1 – эксенатидом с пролонгированным высвобождением, дулаглутидом и лираглутидом.

Особый интерес с точки зрения возможности улучшения кардиоваскулярных исходов представляла программа SUSTAIN-6 [9], в рамках которой изучалось влияние семаглутида на основные сердечно-сосудистые конечные точки MACE. В этой программе приняли участие 3297 пациентов с СД2, а в качестве основной конечной точки была определена смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульт. В исследовании были включены пациенты старше 50 лет с установленным ССЗ, ХСН (II–III функциональный класс по NYHA) и ХБП 3-й стадии или выше и пациенты старше 60 лет при наличии хотя бы одного фактора риска ССЗ. В общей сложности 83% участников SUSTAIN-6 имели либо установленные ССЗ или ХБП, либо и то и другое. Лечение семаглутидом приводило к значимому снижению главной конечной точки на 26% (относительный риск (ОР) 0,74; 95% ДИ: 0,58–0,95; $p < 0,001$). Интересно, что риск смерти по сердечно-сосудистым причинам и риск ИМ были сравнимы между группами, в то время как риск инсультов оказался на 39% ниже в группе семаглутида (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,38–0,99; $p = 0,04$).

Другая важная особенность семаглутида заключается в том, что это единственный представитель арГПП-1, который представлен в двух лекарственных формах – инъекционной и пероральной. Пероральная форма препарата также показала благоприятные эффекты в отношении прогноза ССЗ у пациентов с СД2 в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PIONEER 6 [10].

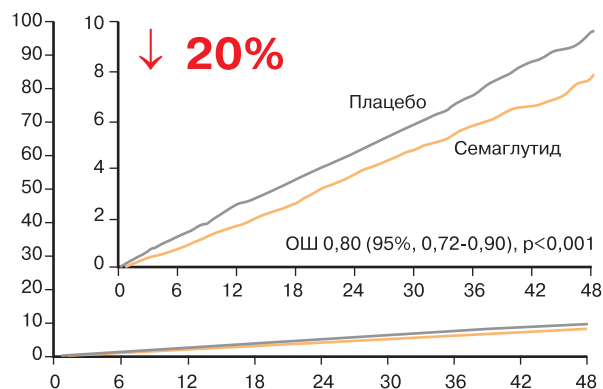
Это исследование имело схожий дизайн с SUSTAIN-6: медиана наблюдения составила 15,9 месяца, количество участников – 3183 пациента, из которых приблизительно 85% имели высокий кардиоваскулярный риск, средний возраст больных – 66 лет, длительность СД2 – около 15 лет. Результаты PIONEER 6 продемонстрировали безопасность перорального семаглутида в дозе 14 мг и численное снижение риска крупных сердечно-сосудистых катастроф (MACE) на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,57–1,11; $p = 0,2$). Примечательно, что терапия пероральным семаглутидом ассоциировалась с уменьшением риска сердечно-сосудистой смерти на 51% (ОР 0,4; 95% ДИ: 0,27–0,92; $p = 0,03$) и соразмерным снижением относительного риска смерти по любым причинам на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ: 0,51–0,84; $p = 0,008$).

Учитывая сходный дизайн SUSTAIN-6 и PIONEER 6, а также сопоставимость и однонаправленность полученных результатов, был проведен ряд объединенных анализов этих исследований. Данные анализа объединенной когорты, включившего 6480 пациентов с СД2, показали снижение относительного риска MACE на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,92). Также представляется интересной работа Alfayez O.M. et al., в которой авторы провели сравнительный анализ различных арГПП-1 с точки зрения их влияния на основные сердечно-сосудистые точки и смертность. Согласно результатам этого анализа, при приеме перорального семаглутида наблюдалось более значимое снижение смертности по сердечно-сосудистым причинам в сравнении с дулаглутидом (ОР 0,46; 95% ДИ: 0,2–0,97), эксенатидом длительного действия (ОР 0,47; 95% ДИ 0,21–0,99) и ликсисенатидом (ОР 0,43; 95% ДИ 0,19–0,92). Важно добавить, что между пероральной и инъекционной формами семаглутида достоверной разницы по этому показателю отмечено не было (ОР 0,44; 95% ДИ 0,18–1,03) [11].

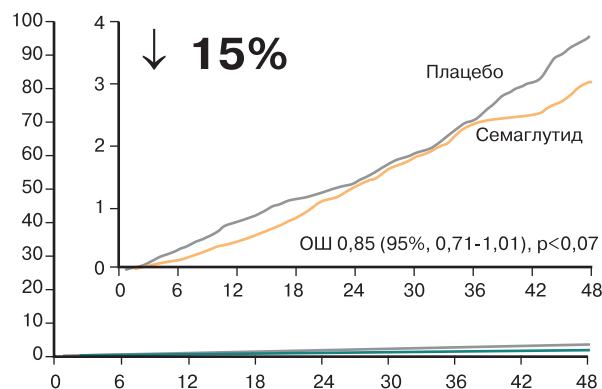
Помимо выраженного гликемического и кардиопротективного влияния, арГПП-1 длительного действия обладают значимым анорексигенным эффектом. Так, в исследовании SUSTAIN доля участников, которые достигли $\geq 5\%$ снижения массы тела от исходного, составила от 30 до 49% при использовании семаглутида в дозе 0,5 мг и от 47 до 68% при применении 1 мг против аналогичного показателя 6–27% в группе сравнения. Отметим, что семаглутид имел преимущество не только перед группой плацебо, но и перед другими арГПП-1, в частности перед лираглутидом (зарегистрирован для лечения ожирения) и дулаглутидом. При этом эффект потери веса коррелировал с параметром ИМТ и не зависел от длительности СД2.

Впечатляющие результаты исследования SUSTAIN в виде значительного снижения риска достижения главной составной конечной точки (MACE) и массы тела у пациентов с СД2 побудили исследователей инициировать крупные программы, нацеленные на оценку влияния семаглутида на основные конечные точки

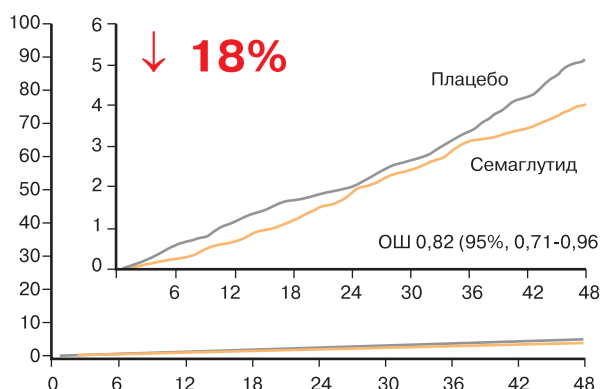
А. Первичная конечная сердечно-сосудистая точка



В. Смерть от сердечно-сосудистых причин



С. Первичная конечная точка исходов СН



D. Смерть от любых причин

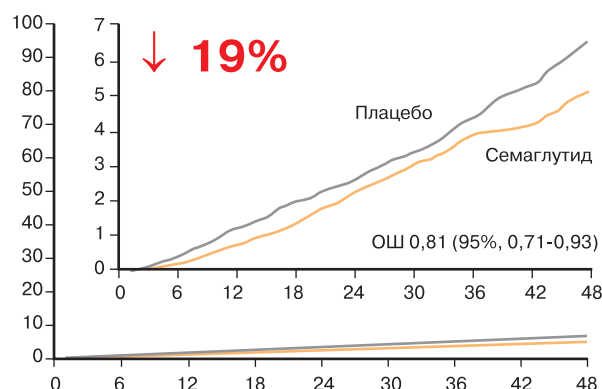


Рисунок 1. Клинические исходы применения семаглутида по сравнению с плацебо, полученные в исследовании SELECT [12]

и уменьшение кардиоваскулярного риска у пациентов с ожирением без нарушения углеводного обмена.

Исследование SELECT стало первым крупным многоцентровым плацебо-контролируемым исследованием, в рамках которого изучались кардиопротективные возможности семаглутида у пациентов с избыточной массой тела или ожирением без СД2, имеющих ССЗ в анамнезе [12]. Исследование отличалось большим количеством участников. Всего в него вошли 17 604 человека, которые были рандомизированы на 2 равные группы: 1-я группа получала терапию семаглутидом в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю, 2-я группа – плацебо. В соответствии с критериями включения в SELECT приняли участие пациенты старше 45 лет (средний возраст 61,6 лет) с ИМТ больше 27 кг/м² и наличием ССЗ (инфаркта, инсульта, заболеваний артерий нижних конечностей). Инфаркт миокарда в анамнезе имели 76,3% участников, инсульт – 23,0%, заболевания периферических артерий – 8,6%, ХСН – 24,0%, предиабет – 64,5%. Критериями исключения были наличие СД2 и лечение препаратами класса АРПП-1 в течение 3 мес. до рандомизации, тяжелая ХСН (IV класс по NYHA), терминальная стадия ХБП или диализ. Первичная конечная точка была определена как смерть по сердечно-сосудистым причинам, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт. Также важно подчеркнуть, что практически все участники получали

комплексную терапию, направленную на контроль основных факторов риска ССЗ: 74,5% – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 89,8% – гиполипидемические препараты (87,3% – статины, 2,7% – фибраты), 85,9% – антиагрегантные средства, 12,6% – антикоагулянты.

Результаты исследования позволили установить достоверно значимое снижение главной конечной точки на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,72–0,90; $p < 0,001$), комбинированной точки по сердечной недостаточности на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,71–0,96), риска смерти от всех причин на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,71–0,93; рис. 1). Достоверной разницы в отношении снижения сердечно-сосудистой смерти обнаружено не было (ОР 0,71–1,01; $p = 0,07$) [12]. Последующий субанализ показал, что эффекты семаглутида не зависели от тяжести и фенотипа ХСН. Помимо главной конечной точки, представлялось интересным влияние препарата на массу тела и окружности талии. В группе семаглутида среднее снижение массы тела составило 15,2% от исходного.

Таким образом, результаты исследовательской программы SELECT убедительно продемонстрировали, что терапия семаглутидом способствует значительному улучшению долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза у лиц с ожирением и установленными ССЗ, независимо от наличия нарушений углеводного обмена.

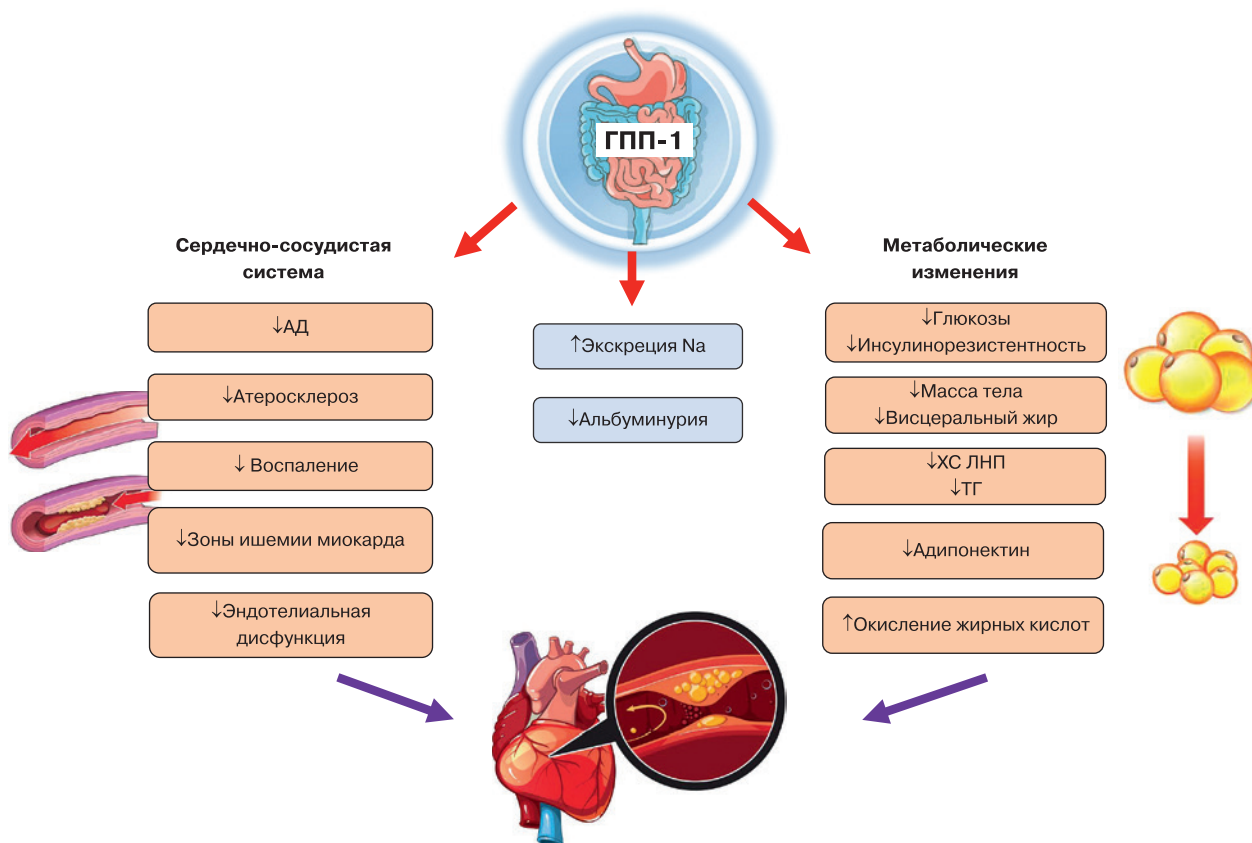


Рисунок 2. Возможные механизмы влияния глюкагоноподобного пептида-1 на сердечно-сосудистую систему. Примечание: ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; АД – артериальное давление; ХС ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды. Адаптировано из [14]

на. Расширение показаний к применению семаглутида представляется принципиально важным, поскольку меняет стратегию ведения пациентов с кардиометаболическими заболеваниями и открывает возможности для раннего вмешательства и лечения этих состояний в более широкой популяции пациентов.

Благоприятные эффекты арГПП-1 связывают с высокой распространенностью одноименных рецепторов в различных органах и системах, включая сосуды, предсердия, желудочки, эндокард, эндотелий и гладкомышечные клетки коронарных сосудов. Многочисленные исследования свидетельствуют о кардиопротекторных свойствах арГПП-1, которые обусловлены улучшением эндотелиальной функции, метаболизмом миокарда, противовоспалительным и антитромботическими эффектами препаратов [13, 14]. При ишемически-реперфузионном повреждении миокарда отмечается цитопротективный эффект ГПП-1, ассоциированный с активацией ряда киназ пути RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase Pathway), таких как протеинкиназа А, фосфоинозитол-3-киназа (PI3K), протеинкиназа В и ERK1/2. Эти механизмы способствуют снижению проницаемости митохондриальной мембраны и защищают кардиомиоциты от апоптоза в условиях реперфузии [15]. Кроме того, во всех CVOT-исследованиях арГПП-1 наблюдалось улучшение параметров АД, липидного метаболизма. Предполагается, что эти положительные эффекты определяются как прямым

воздействием этих препаратов на сосудистую функцию и воспаление, так и косвенными эффектами, опосредованными снижением массы тела и улучшением гликемического контроля (рис. 2). Среди арГПП-1 наиболее выраженное влияние на АД отмечено при применении семаглутида в инъекционной форме: снижение этого показателя в среднем составляет 3,4 мм рт. ст. при использовании дозы 0,5 мг и 5,4 мм рт. ст. – 1,0 мг. Механизмы гипотензивного действия арГПП-1 до конца не изучены, но, вероятно, связаны с вазодилатацией, обусловленной секрецией оксида азота и усилением натрийуреза. Одна из гипотез объясняет натрийуретический эффект арГПП-1 ингибированием активности кишечного натрий-водородного обменника изоформы 3 (NHE3), расположенного в проксимальном канальце почки. В экспериментальной работе Katsurada K et al. выдвинуто предположение о том, что натрийуретические эффекты арГПП-1 могут быть частично связаны с активацией почечных афферентных нервов, локализованных в почечной лоханке [16].

Семаглутид и ХСН: новые перспективы

На сегодняшний день появляется все больше данных, подтверждающих, что первым осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД2 выступает ХСН. Наличие СД2 увеличивает риск ХСН до 5 раз независимо от длительности, компенсации нарушений углеводного обмена и характеризуется

более тяжелым течением и частыми госпитализациями, которые нередко сопровождаются летальностью [17]. Помимо СД2, важным и значимым фактором риска развития ХСН, особенно с сохранной ФВ, является ожирение. В отличие от ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), в развитии которой ведущую роль играет нарушение сократительной способности миокарда, ХСНсФВ объединяет крайне гетерогенную группу пациентов с множественными этиологическими и патогенетическими механизмами развития заболевания. Согласно современным представлениям, в основе патогенеза ХСНсФВ лежит вялотекущий провоспалительный статус на уровне микроциркуляторного русла миокарда с последующим диффузным интерстициальным фиброзом, повышением давления наполнения ЛЖ и развитием диастолической дисфункции миокарда. Значимую роль в развитии этого фенотипа ХСН отводят метаболическим нарушениям, главным образом СД2 и ожирению, которые запускают каскад локальных и системных изменений, активируют провоспалительные цитокины и способствуют поддержанию низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции коронарных сосудов, уменьшению биодоступности оксида азота, развитию фиброза миокарда, жесткости ЛЖ и нарушению расслабления миокарда [18].

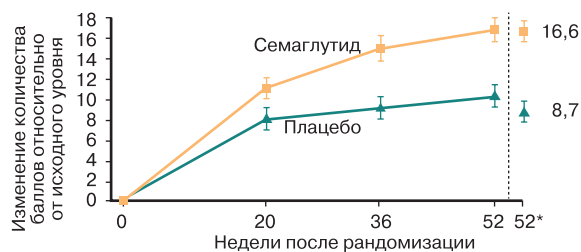
В настоящее время ХСНсФВ вызывает особую настороженность и находится в фокусе пристального внимания из-за высокой распространенности, которая, по некоторым эпидемиологическим данным, превышает аналогичные показатели ХСНнФВ, а также в связи с тяжелым клиническим течением, высокой летальностью и крайне ограниченностью методов лечения, улучшающих прогноз соответствующих пациентов. Появление инновационных сахароснижающих препаратов, которые продемонстрировали дюжину гликемических и негликемических плейотропных эффектов, особенно в отношении кардиопротекции, стало значимым событием, которое в корне поменяло концепцию лечения ХСН. За последние 5 лет было инициировано и проведено множество крупных РКИ, в которых целенаправленно изучались кардио- и нефропротективные свойства двух классов антидиабетических препаратов — арГПП-1 и иНГЛТ-2. После получения впечатляющих результатов в исследовательских программах, посвященных иНГЛТ-2, которые показали их благоприятное влияние на прогноз пациентов с ХСН, представлялось интересным проанализировать также эффекты арГПП-1 в этой области.

Результаты крупных CVOT-исследований показали преимущественное влияние арГПП-1 на процессы атерогенеза и нейтральное влияние на риск госпитализации по поводу ХСН. В метаанализе данных 54 092 пациентов с СД2, из которых 16% имели ХСН, было отмечено отсутствие статистически значимого влияния арГПП-1 на комбинированную конечную точку, включающую госпитализацию по поводу ХСН и смерть

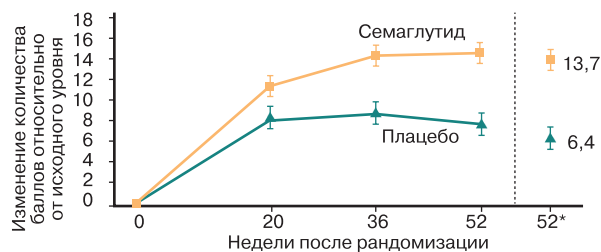
от ССЗ (ОР 0,96; 95% ДИ: 0,84–1,08). Примечательно, что у пациентов без ХСН в анамнезе наблюдалось достоверное снижение риска этой конечной точки на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,76–0,92). В группе арГПП-1 наблюдалось достоверное снижение частоты атеросклеротических событий независимо от наличия ХСН: на 15% у больных ХСН (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,75–0,97) и на 12% у пациентов без этой патологии (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,83–0,93) [19]. Напротив, в другой крупном метаанализе, выполненном Kristensen S.L. et al. и объединившем 7 исследований (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCCEL, Harmony Outcomes, REWIND, PIONEER 6) с участием 56 004 пациентов с СД2, отмечалось снижение MACE на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,82–0,94; $p < 0,0001$), общей смертности на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,81–0,96; $p = 0,003$), сердечно-сосудистой смертности на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,83–0,95; $p = 0,001$), риска инсульта на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,76–0,93; $p < 0,0001$) и ИМ на 8%. Кроме того, было зарегистрировано статистически значимое уменьшение риска госпитализации по поводу ХСН — на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ: 0,83–0,99; $p = 0,028$) [6]. Аналогичные результаты принесли и ряд других метаанализов, однако, принимая во внимание, что в оригинальных РКИ не было зафиксировано снижения риска госпитализации по поводу ХСН, требуется проведение хорошо спланированных рандомизированных исследований для более точной оценки влияния арГПП-1 на течение этого заболевания.

В рамках исследовательской программы SELECT [20] были впервые продемонстрированы благоприятные эффекты семаглутида у пациентов с ХСН и ожирением. Согласно ее результатам, применение этого представителя арГПП-1 ассоциировалось со снижением составной конечной точки по сердечной недостаточности (смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,71–0,96). Кардиопротективные свойства семаглутида также изучались в исследованиях STEP-HFrEF (семаглутид у пациентов с ХСНсФВ и ожирением) [21] и STEP-HFrEF DM (семаглутид у пациентов с ХСНсФВ, ожирением и СД2) [22]. Эти программы представляют особый интерес, поскольку в них исследовалось влияние семаглутида на качество жизни пациентов с ХСН, что является важным аспектом в лечении данного заболевания. Были определены двойные первичные конечные точки, которые включали изменение результатов по шкале KCCQ-CSS (сумма баллов от 0 до 100 баллов: чем выше балл, тем меньше симптомов) и процентное изменение массы тела. Вторичной конечной точкой служили результаты теста шестиминутной ходьбы. Дополнительно оценивалась дополнительная комбинированная конечная точка, включавшая смерть от всех причин, события ХСН, изменение суммы баллов по KCCQ-CSS, дистанцию теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), динамику уровня С-реактивного белка (СРБ).

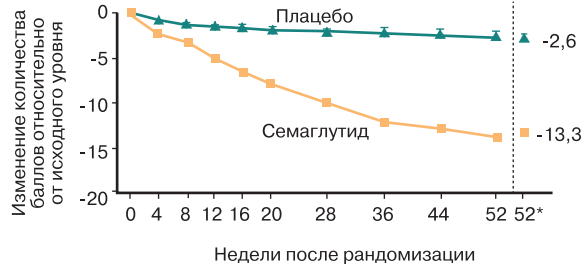
А. Изменение в KCCQ-CSS в STEP-HFrEF



В. Изменение в KCCQ-CSS в STEP-HFrEF DM



С. Изменение массы тела в STEP-HFrEF



Д. Изменение массы тела в STEP-HFrEF DM

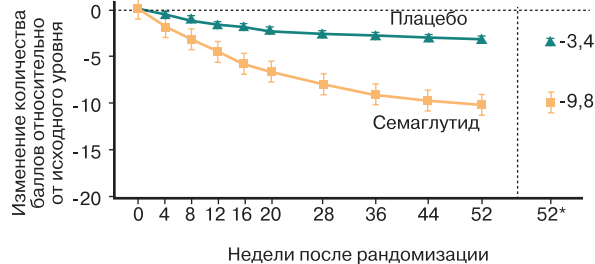


Рисунок 3. Изменение количества баллов по шкале KCCQ-CSS по сравнению с исходным уровнем (панель А, В) и процентное изменение массы тела относительно исходного уровня (панель С, D) в исследованиях STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM

В исследовании STEP-HFrEF (529 пациентов с ХСН и ожирением) среднее изменение по шкале KCCQ-CSS в группе семаглутида составило 16,6 балла против 8,7 в группе плацебо ($p < 0,001$), масса тела в среднем снизилась на 13,3 и 2,6% соответственно ($p < 0,001$) [21]. Кроме того, между группами была установлена существенная разница в результатах ТШХ. Терапия семаглутидом способствовала увеличению расстояния, которое пациенты могли пройти за 6 мин. на 20,3 м, тогда как в группе плацебо аналогичное значение составило всего 1,2 м ($p < 0,001$; рис. 3). Кроме того, на фоне применения семаглутида наблюдалось более значительное снижение уровня СРБ, составившее -43,5 против -7,3% в группе плацебо. По данным анализа безопасности, серьезные нежелательные события были зарегистрированы у 13,3% пациентов в группе семаглутида и у 26,7% в группе плацебо.

Аналогичные результаты были получены и в анализе STEP-HFrEF DM (616 пациентов с ХСН, ожирением и СД2): расчетная разница значений по шкале KCCQ-CSS между группами составила 7,3 балла в пользу семаглутида ($p < 0,001$) [22]. Процентное изменение массы тела на 52-й неделе наблюдения составило -9,8% в группе семаглутида и -3,4% в группе плацебо. Среднее изменение расстояния 6-минутной ходьбы на 52-й неделе наблюдения равнялось +12,7 м в группе семаглутида и -1,6 м в группе плацебо ($p = 0,008$).

В рамках запланированного вторичного анализа объединенных данных исследований STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM проводилась оценка потенциального влияния гендерных различий на эффективность семаглутида в дозе 2,4 мг у пациентов с ожирением и ХСНсФВ. Из 1145 участников 570 (49,7%) составили

женщины. В этой когорте отмечались более высокие показатели ИМТ, ФВ ЛЖ, уровня СРБ и более выраженная клиническая симптоматика ХСН.

Применение семаглутида привело к улучшению показателей по опроснику качества жизни KCCQ-CSS: среднее изменение +7,6 балла (95% ДИ: 4,5–10,7) у женщин и +7,5 балла (95% ДИ: 4,3–10,6) у мужчин ($p = 0,94$). Также были зарегистрированы положительная динамика в увеличении дистанции ТШХ и улучшение по комбинированной конечной точке (смерть от всех причин, события ХСН, изменения результатов по шкале KCCQ-CSS, дистанции ТШХ, динамика СРБ) независимо от пола ($p > 0,05$). При этом снижение массы тела было более значительным у женщин: у них среднее изменение этого параметра составило -9,6 (95% ДИ: от -10,9 до -8,4%) против -7,2% (95% ДИ: от -8,4 до -6,0%) у мужчин ($p = 0,006$). Следовательно, терапия семаглутидом (2,4 мг) у больных ХСНсФВ и ожирением, как с наличием СД2, так и без него, привела к улучшению качества жизни в виде увеличения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения симптомов сердечной недостаточности, уменьшению риска нежелательных событий, связанных с ХСН, а также сопровождалась снижением веса и уровня маркеров воспаления.

Таким образом, применение семаглутида у пациентов с ХСН и ожирением, как с наличием, так и отсутствием СД2, продемонстрировало не только значимые кардиопротективные эффекты, но и существенное улучшение качества жизни, что немаловажно при сердечной недостаточности, чья клиническая симптоматика характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями и характеризуется значительным снижением функционального статуса. Кардиопротективные

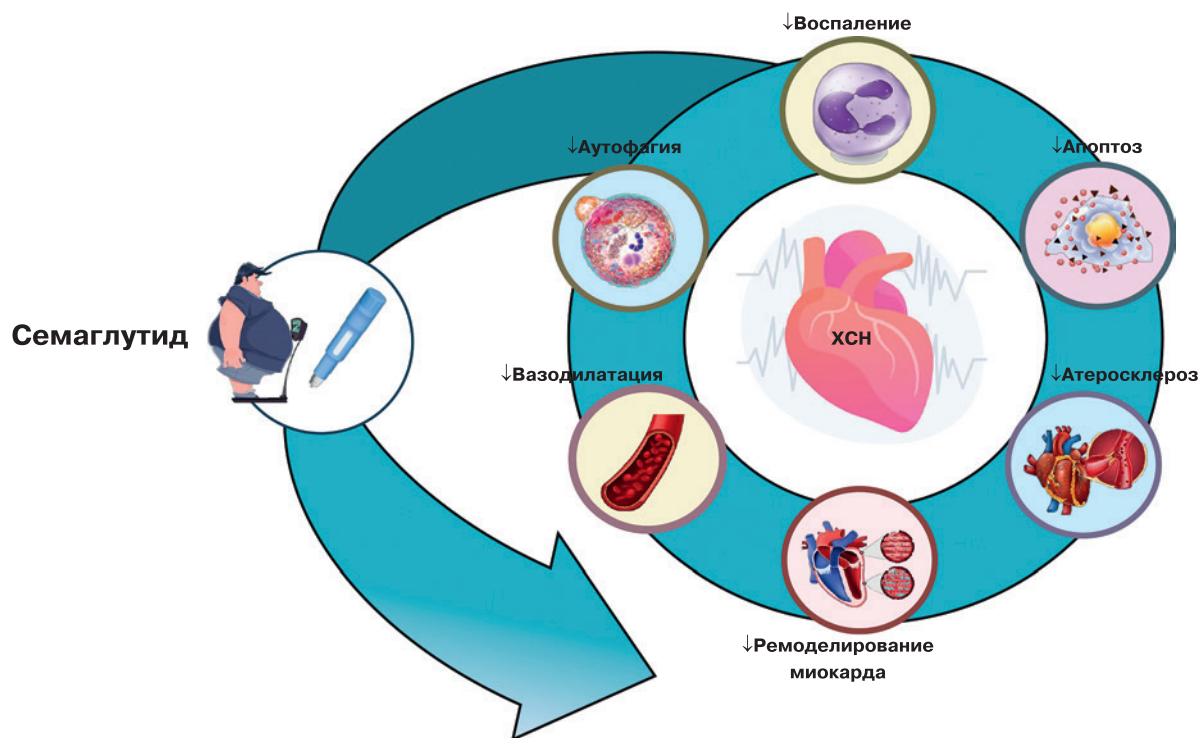


Рисунок 4. Потенциальные пути влияния семаглутида на хроническую сердечную недостаточность. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Адаптировано из [23]

свойства арГПП-1 не могут быть объяснены только гликемическим контролем и снижением массы тела. В экспериментальных работах было обнаружено противовоспалительное действие семаглутида, в частности, влияние на процессы аутофагии и апоптоза, а также антиатерогенные эффекты, связанные со снижением активности матриксных металлопротеиназ и стабилизацией атеросклеротических бляшек (рис. 4) [23]. Метаанализ Bray J.J.H. et al., включавший 40 РКИ, показал значительное снижение уровней СРБ, фактора некроза опухоли альфа и малонового диальдегида (маркера оксидативного стресса) у пациентов с СД2, получавших арГПП-1 [24]. Это служит подтверждением плеiotропных механизмов действия арГПП-1, выходящих за рамки контроля гликемии. Результаты вышеприведенных исследований семаглутида нашли отражение в гайдлайнах Американской диабетической ассоциации 2025 г., которые рекомендуют семаглутид всем пациентам с симптоматической ХСНсФВ и ожирением как для гликемического контроля, так и уменьшения симптомов, связанных с сердечной недостаточностью, независимо от уровня HbA1c (уровень доказательности – А) [25].

Заключение

АрГПП-1 – перспективный класс сахароснижающих препаратов, которые обладают плеiotропными эффектами, влияющими не только на метаболические нарушения, но и на различные ткани и органы. Представленные исследования свидетельствуют о значительном потенциале семаглутида в снижении кардио-

метаболического риска и улучшении долгосрочного прогноза у пациентов с ожирением и СД2. Этот препарат обеспечивает более выраженное снижение уровня HbA1c, улучшенный контроль гликемии и более значительное снижение массы тела по сравнению не только с остальными арГПП-1, но и с другими группами сахароснижающих средств. Способность арГПП-1 модулировать ключевые пути, участвующие в развитии АССЗ и сердечной недостаточности, такие как воспаление, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз, делает их важным инструментом в комплексном управлении сердечно-сосудистым риском у пациентов с метаболическими нарушениями. Обширная и убедительная доказательная база, накопленная в отношении семаглутида и других арГПП-1, послужила основанием для их рекомендации пациентам с высоким или очень высоким риском развития АССЗ независимо от уровня компенсации углеводного обмена, а также больным с ХСНсФВ и ожирением не только для контроля гликемии, но и улучшения симптомов, связанных с сердечной недостаточностью.

На российском фармацевтическом рынке представлены биоаналоги семаглутида, в частности препарат Семавик® Некст (ООО «Герофарм») в различных дозировках. В исследовании, выполненном Носковым С.М. с соавт. и посвященном клинической эффективности и безопасности биоаналога семаглутида, продемонстрирована высокая степень биоэквивалентности Семавик® Некст оригинальному препарату Wegovy® («Ново Нордиск А/С») [26]. Результаты исследования показали сопоставимость биоаналога и оригинального

препарата по характеристикам действующего вещества, профилю примесей и составу вспомогательных веществ. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения препарата Семавик® Некст в качестве альтернативы оригинальному семаглутиду. Это

открывает перспективы для более широкого доступа пациентов к терапии семаглутидом, что особенно актуально в контексте растущей потребности в эффективных методах профилактики и лечения ССЗ у пациентов с метаболическими нарушениями.

Литература/References

- Anand SS, Dagenais GR, Mohan V et al; EpiDREAM Investigators. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: The EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19(4): 755–64. doi: 10.1177/1741826711409327.
- Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol.* 2024; 49(2): 102344. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344.
- Schnell O, Barnard-Kelly K, Battelino T et al. CVOT Summit Report 2023: New cardiovascular, kidney, and metabolic outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23(1): 104. doi: 10.1186/s12933-024-02180-8.
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шлякто Е.В. с соавт. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Измайлова М.Я., Демидова Т.Ю., Валентович В.В. Кардио-рено-метаболическое здоровье: обсуждаем рекомендации Американской кардиологической ассоциации. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 5(2): 35–45. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-16.
- Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS 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 cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(10): 776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4): 311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Marso SP, Bain SC, Consoли 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.
- Blundell J, Finlayson G, Axelsen M et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(9): 1242–51. doi: 10.1111/dom.12932.
- 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.
- Alfayez OM, Almohammed OA, Alkhezi OS et al. Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: Network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1): 96. doi: 10.1186/s12933-020-01070-z.
- 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.
- Ferrari F, Scheffel RS, Martins VM et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: The past, present, and future. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022; 22(4): 363–83. doi: 10.1007/s40256-021-00515-4.
- Lim S, Kim KM, Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: Class effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol Metab.* 2018; 29(4): 238–48. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.011.
- Islam KN, Islam RK, Tong VT et al. Obesity medications and their impact on cardiovascular health: A narrative review. *Cureus.* 2024; 16(10): e71875. doi: 10.7759/cureus.71875.
- Katsurada K, Nandi SS, Sharma NM et al. Does glucagon-like peptide-1 induce diuresis and natriuresis by modulating afferent renal nerve activity? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019; 317(4): F1010–F1021. doi: 10.1152/ajprenal.00028.2019.
- Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(9): 1607–18. doi: 10.1111/dom.14074.
- Wang Q, Cao H, Li P et al. New approach to heart failure: Integrated traditional Chinese with Western medicine. *Advanced Chinese Medicine.* 2024; 1(1): 19–39. doi: 10.1002/acm4.10.
- Ferreira JP, Saraiva F, Sharma A et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes with and without chronic heart failure: A meta-analysis of randomized placebo-controlled outcome trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(6): 1495–502. doi: 10.1111/dom.14997.
- Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J.* 2020; 229: 61–69. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008.
- Kosiborod MN, Abildstrøm 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.
- 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.
- Yaribeygi H, Maleki M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Anti-inflammatory benefits of semaglutide: State of the art. *J Clin Transl Endocrinol.* 2024; 36: 100340. doi: 10.1016/j.jcte.2024.100340.
- Bray JH, Foster-Davies H, Salem A et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(8): 1806–22. doi: 10.1111/dom.14399.
- 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–S206. doi: 10.2337/dc25-S009.
- 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, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Измайлова Мария Ярагевна – 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

Алиева Мадина Абульфазовна – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. E-mail: madina_alieva97@bk.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 22.03.2025. Рецензия получена 07.05.2025. Принята к публикации 12.05.2025.

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

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Professor of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Mariya Ya. Izmailova** – assistant at the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

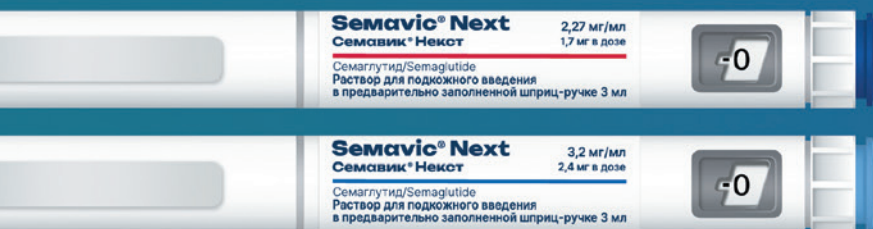
Madina A. Alieva – clinical resident of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: madina_alieva97@bk.ru

*Corresponding author

Received: 22.03.2025. Revision Received: 07.05.2025. Accepted: 12.05.2025.

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



Роль интенсивного контроля артериального давления при сахарном диабете

Пантелеева С.В., Измайлова М.Я.

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

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с сахарным диабетом (СД), существенно увеличивающих риск неблагоприятного исхода и сердечно-сосудистых осложнений. Сочетание этих нозологий обусловлено наличием общих патогенетических механизмов метаболических расстройств, а также наследственных и приобретенных факторов. Частое сосуществование АГ и СД требует соблюдения определенных принципов ведения пациентов, направленных на многофакторный подход к управлению этими заболеваниями. Контроль артериального давления (АД), наряду с контролем уровня гликемии и показателей липидного профиля, служит одним из важнейших компонентов комплексной терапии СД и его осложнений. Вопросы о том, при каких значениях АД необходимо инициировать антигипертензивную терапию и какими должны быть целевые показатели АД у пациентов с диабетом, остаются дискуссионными в течение многих лет. Другим аспектом, требующим внимания, является ведение пациентов с СД, имеющих так называемую предгипертензию или высокое нормальное АД. В данной статье рассмотрены основные преимущества и риски интенсивного контроля АД у пациентов с СД, а также стратегии ведения пациентов с предгипертензией в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и последними данными клинических исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, антигипертензивная терапия, предгипертензия.

Для цитирования: Пантелеева С.В., Измайлова М.Я. Роль интенсивного контроля артериального давления при сахарном диабете. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 58–63. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-07



The role of intensive blood pressure control in diabetes mellitus

Panteleeva S.V., Izmailova M.Ya.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most common comorbidities in patients with diabetes mellitus (DM), significantly increasing the risk of adverse outcomes and cardiovascular complications. The coexistence of these conditions is driven by shared pathophysiological mechanisms of metabolic disorders, as well as hereditary and acquired factors. Frequent coexistence of AH and DM requires certain principles of patient management and control. Blood pressure (BP) control, along with control of glycemia and lipid profile parameters, is one of the most important components of complex therapy of DM and its complications. The question of at what BP values it is necessary to initiate therapy and what should be the target BP values in patients with diabetes has been controversial for many years. Another issue requiring attention is the management of “prehypertension” or high normal BP in patients with DM. In this article, we will review the main benefits and risks of intensive BP control in patients with diabetes, as well as strategies for managing patients with prehypertension according to current clinical guidelines and the latest research data.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive therapy, prehypertension.

For citation: Panteleeva S.V., Izmailova M.Ya. The role of intensive blood pressure control in diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 58–63. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-07

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) – широко распространенные хронические заболевания, часто сосуществующие и потенцирующие негативное влияние друг друга на сердечно-сосудистую систему. Сочетание АГ и СД значительно повышает риск развития таких осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, хроническая болезнь почек и ретинопатия. По современным данным, повышением артериального давления (АД) страдают более 1,3 млрд человек. При этом АГ – один из важнейших сердечно-сосудистых факторов риска, который приводит к почти 5 млн смертей ежегодно во всем мире. Также АГ является наиболее частым сопутствующим

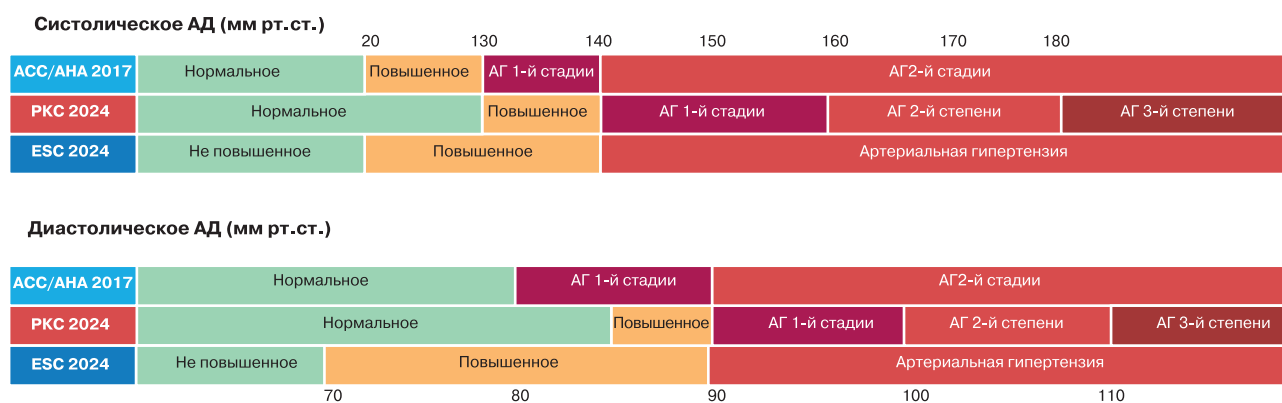
заболеванием у пациентов с СД, существенно увеличивая риск неблагоприятных исходов. Установлено, что около 60–70% больных СД страдают АГ, что делает ее одним из важнейших элементов для оптимизации прогноза заболевания и предотвращения осложнений [1].

Современные клинические руководства международных кардиологических сообществ, включая рекомендации Российского кардиологического сообщества и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), определяют АГ как повышение систолического артериального давления (САД), измеренного в медицинском учреждении, до 140 мм рт.ст. и выше и/или повышение диастолического

артериального давления (ДАД) до 90 мм рт. ст. и выше на двух разных визитах (за исключением тяжелой АГ) и/или повышение АД при измерении вне медицинского учреждения по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) или домашнего мониторинга артериального давления (ДМАД) [2, 3]. При этом использование в качестве диагностического порога АГ традиционного показателя АД 140/90 мм рт. ст. оспаривается Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology, АСС) и Американской ассоциацией изучения заболеваний сердца (American Heart Association, АНА): ими утвержден более низкий пороговый уровень АД, равный 130/80 мм рт. ст., что подчеркивает значимость взаимосвязи изменения АД, начиная с умеренного его повышения, и риска сердечно-сосудистых событий (ССС) [4]. Сравнение классификаций АД в представленных международных руководствах приведено на *рисунке 1*.

другие острые коронарные синдромы, инсульт, сердечная недостаточность или смерть от сердечно-сосудистых причин). Кроме того, в группе пациентов с АГ, получавших интенсивное лечение, отмечались более низкие показатели ряда других важных исходов, включая сердечную недостаточность (относительный риск (ОР) ниже на 38%), смерть от сердечно-сосудистых причин (ОР ниже на 43%) и смерть от любой причины (ОР ниже на 27%) [6]. С другой стороны, чрезмерное снижение АД может сопровождаться побочными эффектами, включая гипотонию, нарушение перфузии органов, нарушение электролитного баланса, острое почечное повреждение, особенно у пожилых больных с множественной сопутствующей патологией в том числе с ортостатической гипотонией и хронической болезнью почек (ХБП).

Эффективное управление АГ у пациентов с СД является важнейшей задачей, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение прогноза.



АСС/АНА 2017 – American College of Cardiology/ American Heart Association
 PKC 2024 – Российское кардиологическое сообщество
 ESC 2024 – European Society of Cardiology
 * – высокое нормальное артериальное давление

Рисунок 1. Сравнение классификаций артериального давления в клинических рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации изучения заболеваний сердца от 2017 г., Российского кардиологического сообщества от 2024 г. и Европейского общества кардиологов от 2024 г. [2–4]. АД – артериальное давление; АСС/АНА – Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация изучения заболеваний сердца; ESC – Европейское общество кардиологов; АГ – артериальная гипертензия

В США после введения в рутинную практику клинических рекомендаций от 2017 г. показатель распространенности АГ увеличился с 31,9 до 45,6%. При этом 36,2% пациентов с впервые выявленной АГ нуждались в немедикаментозном лечении (ограничении потребления поваренной соли, снижении массы тела, регулярных физических нагрузках), более 4 млн человек требовалось инициировать антигипертензивную терапию, а более 29 млн произвести интенсификацию терапии [5].

Вопрос о необходимости раннего и агрессивного терапевтического вмешательства при АГ по-прежнему остается предметом дискуссий. С одной стороны, данные крупномасштабного исследования SPRINT демонстрируют, что в группе интенсивного контроля АД с более низким целевым значением САД по сравнению с группой стандартной терапии наблюдался на 25% меньший относительный риск первичного исхода (инфаркт миокарда,

Однако выбор оптимальной стратегии лечения АГ при СД требует учета особенностей патогенеза этих заболеваний и фармакодинамики антигипертензивных препаратов.

Ниже нами рассмотрены основные преимущества раннего медикаментозного вмешательства и интенсивного контроля АД, подходы к ведению предгипертонии или высокого нормального давления у пациентов с СД, а также общие патофизиологические механизмы, лежащие в основе АГ у больных диабетом.

Патофизиология артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом

Не только АГ является наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов с СД 2 типа (СД2), но и диабет чаще встречается у гипертоников, чем в общей популяции. Их сочетание существенно увеличивает риск неблагоприятных исходов. Тесная взаимосвязь этих заболеваний обусловлена наличием

общих патогенетических механизмов, лежащих в основе их развития. Так, патофизиология АГ при СД включает изменения вегетативной нервной системы, дисфункцию эндотелия сосудов, повышенную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы, оксидативный стресс, аномальное высвобождение внеклеточных везикул и связанных с ними микроРНК, а также нарушение регуляции кишечной микробиоты и почечного натрий-глюкозного котранспортера-2 (рис. 2) [7].



Рисунок 2. Патофизиологические механизмы взаимосвязи инсулинорезистентности, сахарного диабета и артериальной гипертензии. СД – сахарный диабет; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер-2. Адаптировано из [7]

Также нельзя недооценивать влияние инсулинорезистентности (ИР) на течение АГ. ИР опосредованно провоцирует вазодилатацию и приток крови к скелетным мышцам, что способствует нарушению поглощения ими глюкозы. Компенсаторная гиперинсулинемия на фоне выраженной ИР стимулирует симпатическую нервную систему и усиливает экскрецию ренина, которая, в свою очередь, увеличивает сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление. Кроме того, гиперинсулинемия катализирует выработку вазоконстриктора эндотелина-1, который способствует сосудистой резистентности к инсулину, чрезмерному уплотнению артерий и в итоге гипертензии [8]. В свою очередь, активация симпатической системы, обусловленная ИР, приводит к повышению сократимости гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов. Часто сопутствующее диабету ожирение вызывает повышение уровня альдостерона в плазме; это позволяет предположить, что РААС может быть хронически гиперактивной при ожирении [9]. Также

все чаще признается, что повышенный уровень альдостерона в сочетании с гиперинсулинемией, нередко возникающей при ожирении и ИР, создает условия для развития жесткости сосудов и связанной с этим прогрессией заболевания. Было показано, что ангиотензин II и альдостерон ингибируют метаболическую передачу сигналов инсулина в классических, чувствительных к этому гормону тканях, что, вероятно, играет свою роль в нарушении релаксации сосудов и развитии гипертензии. Ангиотензин II и альдостерон, в свою очередь, усиливают ИР посредством активации серинкиназ и интенсификации серинового фосфорилирования субстрата 1 инсулинового рецептора, снижения вовлечения фосфатидилинозитол-3-киназы и стимуляции протеинкиназы В [10]. На уровне почечной системы при повышении почечного порога для глюкозы на уровне проксимальных канальцев, равного 8,9–9,9 ммоль/л, происходит усиление фильтрации глюкозы вместе с натрием. Эти изменения влекут за собой повышение АД вследствие увеличения объема циркулирующей жидкости (ОЦК), приводящей к гиперволемии. Таким образом, только влияние на различные компоненты патофизиологии АГ при СД может быть эффективной мерой контроля и коррекции заболевания.

Интенсивный контроль артериального давления

Основной причиной летальности у пациентов с СД остаются сердечно-сосудистые осложнения, в связи с чем контроль АД является одной из приоритетных задач лечения. Несмотря на значительные достижения в технологии измерения АД и доступность безопасных и эффективных антигипертензивных препаратов, большей части пациентов все еще не удается достичь целевых показателей АД. Так, по данным масштабного исследования, проведенного Zhou B. et al., около 1,2 млрд пациентов с АГ не достигают целевых значений АД [11]. Данные российского исследования ЭССЕ-РФ подтверждают отсутствие должного контроля этого параметра: среди всех пациентов с АГ только половина получает антигипертензивную терапию (50,5%), из которых лишь 49,2% достигает целевого уровня АД [12].

Важность эффективного контроля АД для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных СД доказана во многих завершившихся исследованиях. Так, по данным многоцентрового рандомизированного исследования НОТ (Hypertension Optimal Treatment), достижение более низких целевых значений АД (ДАД <80 мм рт. ст.) у пациентов с СД сопровождалось уменьшением сердечно-сосудистого риска на 51% [13]. Аналогичные результаты были получены в ходе широко известного исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), где было установлено, что интенсивная антигипертензивная терапия на 14% сни-

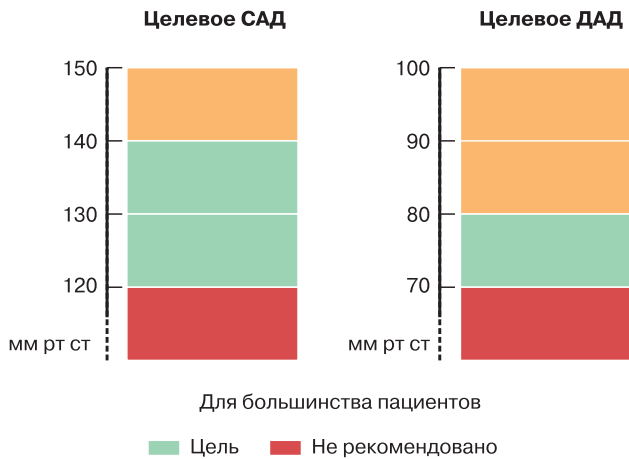


Рисунок 3. Целевые значения систолического и диастолического артериального давления, согласно актуальным клиническим рекомендациям [2, 16]

жает общую смертность и на 18% риск сердечно-сосудистой смертности. Ценность этого исследования заключается не только в большой длительности наблюдения (около 5 лет) и значительном количестве участников (более 10 000 человек), но и в составе исследуемых, которыми были пациенты с длительностью СД 8–10 лет, имевшие анамнез ССЗ или один и более факторов кардиоаскулярного риска [14].

Другая точка приложения интенсивной антигипертензивной терапии, а также более строгого контроля значений АД – нивелирование влияния АД на прогрессирование диабетической нефропатии у пациентов с СД2. Так, в исследовании The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) было показано, что в группе интенсивного контроля с более низким порогом целевого АД и достигнутым САД <130 мм рт. ст. наблюдалось снижение прогрессирования нормоальбуминурии до микроальбуминурии, а также микроальбуминурии до явной альбуминурии [15]. Уникальная особенность этого исследования в том, что на момент включения все его участники были нормотензивными: его результаты свидетельствуют о рациональности назначения антигипертензивной терапии пациентам с СД на стадии предгипертензии или высокого нормального АД и достижения более строгих цифр контроля АД с целью профилактики микро- и макрососудистых осложнений.

Большинство современных руководств при определении терапевтической цели АД рекомендует учитывать возраст, наличие сопутствующих заболеваний и осложнений АД. Для пациентов с СД Американская диабетическая ассоциация (ADA) в качестве целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии продолжает рассматривать значения <130/80 мм рт. ст. (2024) [16]. Аналогичные данные содержатся в клинических рекомендациях Российского кардиологического сообщества (2024), в соответствии с которыми целевые показатели САД составляют <130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст., при этом целевые значения

ДАД находятся в диапазоне <80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст. (рис. 3) [2].

Согласно недавно опубликованным данным клинического исследования BPROAD (the Blood Pressure Control Target in Diabetes), получены убедительные доказательства о преимуществах снижения САД до целевого значения <120 мм рт. ст. у пациентов с СД2. При этом в исследовании не наблюдалось значимой разницы в общей частоте нежелательных явлений между группами стандартного и интенсивного контроля АД. Тем не менее симптоматическая артериальная гипотензия и гиперкалиемия чаще регистрировались в группе интенсивного контроля [17]. Не исключено, что в будущем результаты этого исследования станут основанием для изменения тактики ведения АД у пациентов с СД и пересмотра существующих клинических рекомендаций.

Предгипертензия и высокое нормальное артериальное давление

Так называемая предгипертензия и высокое нормальное давление являются промежуточными состояниями между нормотонией и АД. Согласно классификации ESC и РКС, к высокому нормальному АД относят значения 130–139/85–89 мм рт. ст. [2]. Эта нозология требует особого внимания в связи с ее частым прогрессированием в АД, длительным бессимптомным течением, а также скудным контролем за соответствующей группой пациентов. Данные наблюдения подтверждаются результатами Фрамингемского исследования, проведенного в США, которое продемонстрировало, что в 38% случаев в течение 4 лет предгипертензия прогрессировала в АД. При этом нормальное АД на исходном уровне было связано с увеличением риска развития АД в 2–4 раза, тогда как высокое нормальное АД – в 5–12 раз [18].

Предгипертензия является фактором риска, участвующим в процессе перехода от нормальной структуры сердечной мышцы к ремоделированию левого желудочка путем индукции гипертрофии кардиомиоцитов и развития интерстициального фиброза, что ведет к изменениям как сократительной способности, так и расслабления ткани миокарда. Также установлена ассоциация предгипертензии с развитием эндотелиальной дисфункции. Связь высокого нормального АД с развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) была продемонстрирована в исследовании PAMELA (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). В нем наблюдалось прогрессивное увеличение частоты ГЛЖ от группы с нормотонией к группе с предгипертензией и АД (9,0, 23,2 и 36,5% соответственно) [19]. По данным когортного исследования, выполненного в Нидерландах и изучавшего результаты эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с СД2 без установленного ранее диагноза АД и ишемической болезни сердца (ИБС), отмечались ЭхоКГ-признаки дисфункции миокарда, такие как ГЛЖ, снижение

фракции выброса левого желудочка, расширение камеры левого предсердия [20].

ГЛЖ, в свою очередь, ассоциирована с повышением смертности от ССЗ у пациентов с АГ и может регистрироваться уже и при высоком нормальном АД, что приводит к концентрическому ремоделированию геометрии левого желудочка, а также электрической нестабильности миокарда. Увеличение массы левого желудочка у пациентов с предгипертензией и СД может быть обусловлено большей ежедневной гемодинамической нагрузкой, которую трудно обнаружить при офисных измерениях АД, а также вариабельностью АД и другими особенностями его профиля при проведении СМАД (недостаточное снижение АД в период ночного отдыха по сравнению с временем бодрствования или значительное превышение среднесуточных показателей дневного давления за счет ночного). Эти данные могут свидетельствовать о необходимости раннего вмешательства и инициации антигипертензивной терапии при более низких пороговых значениях АД. В настоящее время во всех современных рекомендациях подчеркивается, что изменение образа жизни служит краеугольным камнем терапии предгипертензии. Соответствующие меры включают снижение веса для поддержания нормальной массы тела, сокращение потребления натрия (2,4 г натрия или 6 г калия хлорида), увеличение физической активности и ограничение приема алкоголя. Однако представленные меры эффективны в краткосрочной перспективе и откладывают прогрессирование заболевания в течение 1 года, после чего наблюдается регрессия к среднему значению. Кроме того, лишь малая часть пациентов придерживается рекомендаций по модификации образа жизни, на что указывают современные статистические данные о заболеваемости СД и распространенности ожирения среди населения. Таким образом, сочетание СД с предгипертензией и ГЛЖ требует назначения антигипертензивной терапии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Подходы к фармакотерапии артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом

Ведение пациентов с сочетанием АГ и СД представляет собой сложную задачу с учетом высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и необходимости достижения строгих целевых показателей АД. Современные клинические рекомендации подчеркивают важность ранней диагностики и эффективного контроля АГ у пациентов с СД для снижения риска макро- и микрососудистых осложнений. При выборе оптимальной антигипертензивной терапии в случае СД следует исходить из индивидуальных особенностей пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний и потенциальных побочных эффектов лекарственных средств. Для достижения целевых значений АД колоссальное значение имеет адекватное назначение медикаментозной терапии, а также ее интенсификация при

необходимости. Принимая во внимание особенности течения АГ при СД, необходимо придерживаться определенных принципов ведения соответствующих больных. Так, приоритетной задачей является раннее начало использования комбинированной терапии, влияющей на различные звенья патогенеза АГ. При этом среди антигипертензивных препаратов дополнительные преимущества с точки зрения нефро- и кардиопротекции имеют блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II), которые должны рассматриваться как обязательный компонент терапии в отсутствие противопоказаний.

Инициация антигипертензивной терапии рекомендована при повышении АД >130/80 мм рт. ст. в виде монотерапии, а при его показателях >150/90 мм рт. ст. в дополнение к немедикаментозной терапии необходимо назначение комбинации из двух препаратов, предпочтительно в одной таблетке, для увеличения комплаентности пациента. В качестве терапии первой линии целесообразно назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в связи с наличием у них дополнительных сердечно-сосудистых преимуществ. Принципиальные отличия между БРА и ИАПФ заключаются именно в потенциальном сохранении связывания ангиотензина II с рецепторами использования вторых. Поэтому БРА заняли ведущее место в ряду антигипертензивных средств во многих странах и с каждым годом получают все более широкое распространение. При этом обе группы препаратов (ИАПФ и БРА) являются метаболически нейтральными, они не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен и не повышают риск развития СД2.

Тиазидоподобные диуретики и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов могут применяться как альтернатива антигипертензивным препаратам 1-го класса (ИАПФ/БРА) при наличии противопоказаний к последним или развитии побочных эффектов или как дополнительный компонент в составе комбинированной терапии. Использование бета-блокаторов целесообразно у пациентов с СД, перенесших инфаркт миокарда, со стенокардией напряжения, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. При отсутствии этих нозологий данная группа препаратов не показала дополнительных сердечно-сосудистых преимуществ. Если целевые значения АД не достигнуты при использовании комбинированной терапии максимально переносимыми дозами антигипертензивных препаратов из трех представленных ранее основных классов (ИАПФ/БРА + диуретик + АК), возможно рассмотреть добавление антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), таких как спиронолактон и эплеренон.

Таким образом, больные СД относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и нуждаются в назначении комбинированной и ком-

плексной лекарственной терапии для эффективного контроля АД.

Заключение

Адекватное лечение АД у пациентов с СД имеет решающее значение для предотвращения повреждения органов-мишеней и ограничения социально-экономического бремени заболеваний. Однако, несмотря на множество доказательств, подтверждающих целесообразность жесткого контроля АД у больных СД, стоит отметить, что его целевые показатели не достигаются у большинства пациентов. Интенсивный контроль АД направлен на снижение риска прогрессирования пред-

гипертензии в АД, а также уменьшение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений. Целевое АД у больных с СД остается предметом активных дискуссий. Хотя в действующих клинических рекомендациях приводятся доказательства в пользу снижения АД до целевого уровня менее 140/90 мм рт. ст., необходимо оценивать преимущества дальнейшей интенсификации терапии и учитывать риск нежелательных явлений антигипертензивной терапии. На данный момент приветствуется индивидуальный подход к терапии, основанный на сердечно-сосудистых факторах риска, сопутствующих заболеваниях и предпочтениях пациентов.

Литература/References

- Wang Z, Yang T, Fu H. Prevalence of diabetes and hypertension and their interaction effects on cardio-cerebrovascular diseases: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021; 21(1): 1224. doi: 10.1186/s12889-021-11122-y.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. с соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29(9): 6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
- Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med*. 2024; 126: 1–15. doi: 10.1016/j.ejim.2024.05.033.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(19): 2199–269. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.005.
- Muntner P, Carey RM, Gidding S et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *Circulation*. 2018; 137(2): 109–18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582.
- SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2103–16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
- Jia G, Sowers JR. Hypertension in diabetes: An update of basic mechanisms and clinical disease. *Hypertension*. 2021; 78(5): 1197–205. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981.
- Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*. 2013; 61(5): 943–47. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612.
- 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.
- Whaley-Connell A, Sowers JR. Aldosterone and risk for insulin resistance. *Hypertension*. 2011; 58(6): 998–1000. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182782.
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304): 957–80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. с соавт. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patient with hypertension: Principal results of the HOT randomized trial. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755–62. doi: 10.1016/s0140-6736(98)04311-6.
- Rationale and design of the ADVANCE study: A randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Action in diabetes and vascular disease: PreterAx and DiamicroN modified-release controlled evaluation*. *J Hypertens Suppl*. 2001; 19(4): S21–28.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002; 61(3): 1086–97. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00213.x.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and methodology: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Supplement_1): S1–S4. doi: 10.2337/dc24-SINT.
- Bi Y, Li M, Liu Y et al.; BPROAD Research Group. Intensive blood-pressure control in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2025; 392(12): 1155–67. doi: 10.1056/NEJMoa2412006.
- Vasan RS, Larson M, Leip E et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet*. 2001; 358(9594): 1682–86. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06710-1.
- Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M et al. High normal blood pressure and left ventricular hypertrophy echocardiographic findings from the PAMELA population. *Hypertension*. 2019; 73(3): 612–19. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12114.
- Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: Correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10(8): 926–32. doi: 10.1093/ejehocardi/jep097.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Пантелеева Софья Викторовна – ординатор 2 года кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0009-0003-4222-8695; e-mail: sofia7652809@mail.ru

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

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 06.02.2025. **Рецензия получена** 28.03.2025. **Принята к публикации** 20.04.2025.

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

Sofia V. Panteleeva – 2nd year clinical resident of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0003-4222-8695; e-mail: sofia7652809@mail.ru

Maryam Ya. Izmailova – assistant at the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

*Corresponding author.

Received: 06.02.2025. **Revision Received:** 28.03.2025 **Accepted:** 20.04.2025.



Исходы, сообщаемые пациентами, при деинтенсификации сложных режимов инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа

Яновская Е.А., Яновская М.Е.

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

В современной диабетологии растет интерес к исходам, сообщаемым пациентами (ИСП), как важному показателю, влияющему на эффективность терапии. В представленном обзоре анализируется влияние деинтенсификации сложных режимов инсулинотерапии с использованием препарата иГларЛикси (комбинации инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида) на качество жизни и удовлетворенность лечением пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Рассмотрены результаты ключевых исследований (SoliSwitch, IDEAL, SIMPLIFY Japan), демонстрирующих значительное улучшение показателей ИСП при переходе с многократных инъекций инсулина или готовых смесей на однократное введение иГларЛикси. Наиболее выраженные улучшения отмечены в доменах «бремя лечения» и «управление диабетом». С учетом влияния психосоциальных факторов на восприятие терапии и приверженность лечению деинтенсификация инсулинотерапии может быть особенно значима для пациентов, испытывающих стигматизацию и диабетический дистресс. Результаты обзора подтверждают, что перевод пациентов на иГларЛикси является эффективной стратегией деинтенсификации, улучшающей как гликемический контроль, так и качество жизни при СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, деинтенсификация терапии, исходы, сообщаемые пациентами, иГларЛикси, качество жизни, удовлетворенность лечением, инсулинотерапия, фиксированная комбинация, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, приверженность лечению.

Для цитирования: Яновская Е.А., Яновская М.Е. Исходы, сообщаемые пациентами, при деинтенсификации сложных режимов инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 64–67. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-08



Outcomes reported by patients during de-intensification of complex insulin therapy regimens for type 2 diabetes mellitus

Yanovskaya E.A., Yanovskaya M.E.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

In modern diabetology, there is a growing interest in patient-reported outcomes (COI) as an important indicator influencing the effectiveness of therapy. This review analyzes the effect of de-intensification of complex insulin therapy regimens using the drug Iglarixi (a combination of insulin glargine 100 U/ml and lixisenatide) on the quality of life and satisfaction with treatment in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The results of key studies (SoliSwitch, IDEAL, SIMPLIFY Japan) are reviewed, demonstrating a significant improvement in COI indicators when switching from multiple injections of insulin or ready-made mixtures to a single injection of Iglarixi. The most pronounced improvements were noted in the domains “Burden of treatment” and “Diabetes management”. Given the influence of psychosocial factors on the perception of therapy and treatment adherence, de-intensification of insulin therapy may be especially important for patients experiencing stigmatization and diabetic distress. The review results confirm that switching to Iglarixi is an effective de-intensification strategy that improves both glycemic control and quality of life in patients with T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, intensification of therapy, patient-reported outcomes, Iglarixi, quality of life, satisfaction with treatment, insulin therapy, fixed combination, GLP-1 receptor agonists, treatment adherence.

For citation: Yanovskaya E. A., Yanovskaya M.E. Outcomes reported by patients during de-intensification of complex insulin therapy regimens for type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 64–67. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-08

Введение

В современной диабетологии все больше внимание уделяется не только клиническим показателям эффективности терапии, но и оценке лечения самими пациентами. Исходы, сообщаемые пациентами (ИСП), отражают влияние лечения на качество жизни, удовлетворенность терапией и повседневные активности пациентов.

Психосоциальные факторы, включая стигматизацию, дискриминацию и депрессивные симптомы, существенно влияют на восприятие пациентами своего лече-

ния и приверженность терапии [1–3]. Качество жизни больных диабетом напрямую связано с исходами терапии: хороший гликемический контроль ассоциируется с более высоким качеством жизни, а повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) – с его ухудшением [4–6]. Пациенты с высоким уровнем знаний о профилактике и лечении диабета имеют в 3,26 раза больше шансов на хорошее качество жизни [7].

Среди факторов, снижающих качество жизни, пациенты особенно отмечают ежедневные инъекции и страх

гипогликемии, что негативно сказывается на приверженности лечению и его эффективности [8, 9]. Одно из возможных решений данной проблемы — деинтенсификация терапии с переходом на комбинированные препараты. Ниже рассмотрены исследования деинтенсификации сложных режимов инсулинотерапии с использованием фиксированных комбинаций (ФК) агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и базального инсулина (БИ), в которых оценивались исходы, сообщаемые пациентами.

Исходы, сообщаемые пациентами, при переводе с готовых смесей инсулина (исследование SoliSwitch)

SoliSwitch — многоцентровое международное интервенционное исследование IV фазы продолжительностью 24 нед., в котором оценивалась эффективность и безопасность перевода больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с готовых смесей инсулина на препарат иГларЛикси (комбинацию с фиксированным соотношением инсулина гларгин 100 ед/мл и арГПП-1 лисенатаида) [10].

В исследование были включены 162 взрослых пациента (≥ 18 лет) с СД2 длительностью не менее 6 мес., получавших готовые смеси инсулина 1 или 2 раза в день на протяжении не менее 3 мес. и не более 10 лет. Критерии включения предусматривали индекс массы тела (ИМТ) от 20 до 40 кг/м², уровень HbA1c от 7,5% до 10,0% и глюкозы плазмы натощак (ГПН) $\geq 7,2$ ммоль/л [10].

Основным результатом исследования стало снижение уровня HbA1c на 1,2% от исходного значения, с 8,5 до 7,3%, на 24-й неделе наблюдения. Помимо улучшения гликемического контроля, в исследовании оценивались ИСП с использованием следующих опросников.

1. TRIM-D (Treatment-Related Impact Measure Diabetes) — валидированный инструмент для оценки влияния терапии на пациентов с сахарным диабетом [11]. Он включает 28 пунктов, сгруппированных в 5 основных доменов:

- бремя лечения. Оценивает удобство применения препаратов, включая их хранение, подготовку к использованию, ношение с собой лекарств и расходных материалов, легкость и удобство приема;
- повседневная жизнь. Оценивает влияние терапии на социальную активность, ограничения повседневной деятельности, планирование времени приема пищи и межличностные отношения;
- управление диабетом. Оценивает, насколько терапия помогает предотвращать гипер- и гипогликемию, контролировать вес и общее состояние диабета;
- комплаенс (приверженность к лечению). Измеряет частоту пропуска доз, задержки или отложенного приема лекарства, а также беспокойство пациента о пропущенных дозах;
- психологическое здоровье. Отражает эмоциональное состояние пациента, включая злость, тревогу,

депрессию, обеспокоенность побочными эффектами терапии и контролем уровня сахара в крови.

2. GTEE (Global Treatment Effectiveness Evaluation) — пятибалльная шкала с одним вариантом ответа, по которой пациенты и лечащие врачи определяют результативность лечения с точки зрения контроля сахарного диабета. Результаты по этой шкале варьируют от «ухудшения сахарного диабета» до «полного контроля» с промежуточными градациями «без существенных изменений» и «выраженное улучшение» [10].

Анализ результатов TRIM-D показал значительное улучшение общего балла на 24-й неделе наблюдения, который увеличился на 16,1 \pm 1,0 пункта (95% доверительный интервал (ДИ): 14,1–18,0) от исходного уровня — с 64,2 до 80,6. Наиболее выраженные улучшения отмечались в доменах «управление диабетом» (23,6 \pm 1,5; 95% ДИ: 20,7–26,6) и «бремя лечения» (21,4 \pm 1,5; 95% ДИ: 18,5–24,3). Также имелись существенные улучшения в доменах «повседневная жизнь» (13,7 \pm 1,3; 95% ДИ: 11,1–16,2), «комплаенс» (12,8 \pm 0,9; 95% ДИ: 11,0–14,6) и «психологическое здоровье» (10,6 \pm 1,0; 95% ДИ: 8,6–12,6) [12].

В свою очередь, показатели результативности лечения диабета по шкале GTEE увеличились с 12-й до 24-й недели как по оценке пациентов (с 74,2 до 77,2%; изменение 2,6 \pm 1,4; 95% ДИ: от -0,2 до 5,5), так и врачей (с 75,5 до 79,7%; изменение 3,6 \pm 1,4; 95% ДИ: 0,9–6,4) [12].

Таким образом, исследование SoliSwitch продемонстрировало, что перевод больных СД2 с готовых смесей инсулина на иГларЛикси не только обеспечивает значимое улучшение гликемического контроля, но и положительно влияет на качество жизни, существенно снижая бремя лечения и улучшая управление заболеванием. Эти результаты подтверждаются как объективными показателями, так и субъективными оценками пациентов и врачей, что свидетельствует о клинической значимости перехода на терапию иГларЛикси у этой категории пациентов.

Приведенные данные соответствуют ранее полученным результатам 26-недельного открытого рандомизированного исследования SoliMix, в котором сравнивались эффективность и безопасность однократного введения иГларЛикси и двукратного использования смешанного инсулина двухфазного аспарта 30 у пациентов с СД 2. В нем также было продемонстрировано улучшение ИСП при применении препарата иГларЛикси. Улучшения наблюдались во всех доменах TRIM-D, при этом наибольшие различия были установлены в доменах «управление диабетом» (изменение +8,47; 95% ДИ: 6,11–10,84) и «бремя лечения» (изменение +6,95; 95% ДИ: 4,83–9,07). По опроснику GTEE большая часть пациентов и врачей на 26-й неделе наблюдения оценили контроль диабета как полный или значительно улучшившийся при введении иГларЛикси (80,5 и 82,8% соответственно) по сравнению с двухфазным аспартом 30 (63,3 и 65,1%) [13].

Изменение исходов, сообщаемых пациентами, при переводе на фиксированные комбинации арГПП-1 и базального инсулина с базис-болюсной инсулинотерапии (исследование IDEAL)

IDEAL – открытое рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности деинтенсификации режима базис-болюсной инсулинотерапии (ББИТ) путем перевода пациентов на иГларЛикси [14]. В этой работе использовался опросник DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire), предназначенный для оценки удовлетворенности лечением у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа старше 16 лет [15]. Этот инструмент существует в двух вариантах:

- DTSQs (статический вариант) – стандартная версия опросника, состоящая из 8 вопросов. 6 из них направлены на оценку удовлетворенности лечением, а 2 касаются частоты гипергликемии и гипогликемии. Ответы оцениваются по шкале от 0 до 6, где общий результат суммируется и представляется в виде итогового показателя удовлетворенности в диапазоне от 0 до 36 баллов;
- DTSQc (динамический вариант). Оценивает изменение удовлетворенности лечением по сравнению с предыдущей терапией.

Согласно данным опросника DTSQs, на 24-й неделе исследования IDEAL уровень удовлетворенности лечением был статистически значимо выше в группе иГларЛикси по сравнению с группой ББИТ: 35 против 29 баллов, т.е. в первой группе был выше на 6 баллов ($p < 0,001$) или в относительных значениях на 21% [14].

По данным опросника DTSQc, улучшение удовлетворенности лечением к 24-й неделе также оказалось достоверно выше в группе иГларЛикси по сравнению с группой ББИТ: 16 против 8,5 баллов, т.е. в первой группе результат был выше на 7,5 балла ($p = 0,006$) или на 88% [14].

Эти результаты свидетельствуют о значительном повышении удовлетворенности лечением при переходе с режима ББИТ на иГларЛикси.

Исследование SIMPLIFY Japan

Исследование SIMPLIFY Japan оценивало качество жизни японских пациентов с СД2 при переходе с многократных ежедневных инъекций инсулина на однократное введение иГларЛикси [9]. В него было включено 66 участников, из которых 61 вошли в полный набор для анализа. В качестве инструмента при оценке результатов применялся валидированный специфический опросник DTR-QOL (Diabetes Therapy-Related Quality of Life), предназначенный для определения влияния лечения диабета на качество жизни пациентов и характеризующийся хорошей надежностью и валидностью независимо от метода лечения) [16]. Полученные в исследовании данные показали значительное улучшение общего балла по DTR-QOL относительно исходного уровня к 24-й неделе наблюдения у пациен-

тов на иГларЛикси: среднее изменение составило +10,8 балла ($p < 0,001$). Самооценка пациентами приверженности к лечению также увеличилась, при этом доля участников, которые никогда не пропускали инъекции инсулина, возросла с 55,7 до 77,6% [9].

Влияние психосоциальных факторов на исходы терапии

Стигматизация, связанная с диабетом, и депрессивные симптомы ассоциируются с негативной оценкой лечения и неблагоприятно влияют на приверженность терапии среди взрослых пациентов на инсулинотерапии [1, 3]. Wagner J. A. et al также обнаружили, что у женщин с СД2 дискриминация связана с повышенным уровнем диабетического дистресса и ухудшением гликемического контроля [2]. Переход на иГларЛикси, сопровождающийся снижением бремени лечения и улучшением психологического здоровья, может способствовать уменьшению у пациентов воспринимаемой стигмы, снижению уровня дистресса и повышению приверженности терапии.

Исследования свидетельствуют о том, что персонализация терапии с учетом предпочтений пациентов может значительно улучшить качество их жизни и приверженность лечению. Beato-Vibora P.I et al. подчеркивают важность персонализации выбора режима инсулинотерапии [22]. Shubbrook J. H. et al. установили, что пациенты в этом плане ценят простоту применения и минимизацию побочных эффектов [23].

Исследования также показывают, что многие пациенты открыты к идее деинтенсификации терапии, особенно если это может снизить риск гипогликемии и упростить режим лечения [17]. Врачи также признают важность этой меры, но при недостаточном обучении пациентов сталкиваются с барьерами при ее реализации [18]. Все это подчеркивает необходимость персонализированного подхода при подборе инсулинотерапии и корректного обучения пациентов со стороны медицинского персонала.

Обсуждение

Согласно результатам исследований Soli-Switch, IDEAL и SIMPLIFY, переход на терапию иГларЛикси сопровождается не только улучшением гликемического контроля, но и значительным повышением удовлетворенности пациентов лечением. Это особенно важно с учетом того, что удовлетворенность лечением является ключевым фактором, влияющим на приверженность терапии и долгосрочные клинические исходы [21].

Наибольшие улучшения в исследовательских работах отмечались в доменах «бремя лечения» и «управление диабетом», что обусловлено упрощением режима терапии при переходе на однократное введение иГларЛикси [10]. В исследовании IDEAL значительное повышение удовлетворенности лечением может быть объяснено уменьшением количества инъекций и упрощением режима мониторинга гликемии [14].

Полученные в этих работах результаты согласуются с данными других исследований по оценке ИСП при применении комбинированных препаратов инсулина и арГПП-1 [24]. Исследования Weatherall J. et al. [25] и Mekashaw Bayked E. et al. [26], в которых изучались другие варианты оптимизации лечения СД2, также подтверждают, что изменение режима инсулинотерапии может значительно влиять на качество жизни пациентов.

Заключение

По данным исследований, переход на терапию иГларЛикси приводит к значительному улучшению ИСП с повышением удовлетворенности лечением,

снижением бремени терапии и улучшением восприятия пациентами управления диабетом.

Учитывая данные о роли психосоциальных факторов в оценке лечения и приверженности терапии, улучшение исходов при переходе на иГларЛикси может иметь особое значение для пациентов, испытывающих стигматизацию, дискриминацию или депрессивные симптомы.

Исследования по деинтенсификации терапии и преодолению терапевтической инертности подчеркивают важность упрощения режима инсулинотерапии для определенных групп больных. Перевод пациента на иГларЛикси может быть эффективной стратегией деинтенсификации, способствующей улучшению как гликемического контроля, так и качества жизни.

Литература/References

- Holmes-Truscott E, Browne JL, Ventura AD et al. Diabetes stigma is associated with negative treatment appraisals among adults with insulin-treated type 2 diabetes: Results from the second Diabetes MILES – Australia (MILES-2) survey. *Diabetic Med.* 2018; 35(5): 658–62. doi: 10.1111/dme.13598.
- Wagner JA, Tennen H, Feinn R, Osborn CY. Self-reported discrimination, diabetes distress, and continuous blood glucose in women with type 2 diabetes. *J Immigr Minor Health.* 2015; 17(2): 566–73. doi: 10.1007/s10903-013-9948-8.
- Baucum KJ, Queen TL, Wiebe DJ et al. Depressive symptoms, daily stress, and adherence in late adolescents with type 1 diabetes. *Health Psychology.* 2015; 34(5): 522–30. doi: 10.1037/hea0000219.
- Amin MF, Bhowmik B., Rouf R. et al. Assessment of quality of life and its determinants in type-2 diabetes patients using the WHOQOL-BREF instrument in Bangladesh. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22(1): 162. doi: 10.1186/s12902-022-01072-w.
- Cho MK, Kim MY. What affects quality of life for people with type 1 diabetes?: A cross-sectional observational study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(14): 7623. doi: 10.3390/ijerph18147623.
- Alvarado-Martel D, Velasco R, Sanchez-Hernandez RM et al. Quality of life and type 1 diabetes: A study assessing patients' perceptions and self-management needs. *Patient Prefer Adherence.* 2015; 9: 1315–23. doi: 10.2147/PPA.S87310.
- Tamornpark R, Utsaha S, Apidechkul T et al. Quality of life and factors associated with a good quality of life among diabetes mellitus patients in northern Thailand. *Health Qual Life Outcomes.* 2022; 20(1): 81. doi: 10.1186/s12955-022-01986-y.
- Fadini GP, Ciardullo S, Persegini G et al. Preferences, expectations and attitudes on basal insulin from patient-physician-payer perspective: A multi-stakeholder survey by the Italian Diabetes Society (ITA4P Study). *Diabetes Ther.* 2025; 16(1): 123–30. doi: 10.1007/s13300-025-01729-4.
- Ishii H, Kamiya H, Takahashi Y, Morimoto Y, Yabe D. Quality of life in Japanese people with type 2 diabetes switching from multiple daily insulin injections to once-daily iGlarLixi: SIMPLIFY Japan. *Diabetes Ther.* 2024; 15(11): 2381–400. doi: 10.1007/s13300-024-01645-z.
- Haluzik M, Cypriak K, Alvarez A et al. Efficacy and safety of switching to iGlarLixi from premixed insulins in people with type 2 diabetes: The Soli-SWITCH study. *Diabetes Obes Metab.* 2025; 27(5): 2730–39. doi: 10.1111/dom.16276.
- Brod M, Christensen T, Hammer M et al. Examining the ability to detect change using the TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device measures. *Qual Life Res.* 2011; 20(9): 1513–18. doi: 10.1007/s11136-011-9886-7.
- Polonsky WH. Improved patient- and physician-reported outcomes with iGlarLixi when switching from premixed insulin in people with type 2 diabetes (T2D): The Soli-Switch study. Short oral on poster presentation at: 18th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2025); March 20, 2025. Amsterdam, Netherlands.
- Polonsky WH, Giorgino F, Rosenstock J et al. Improved patient-reported outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in people with type 2 diabetes in the SoliMix trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24(12): 2364–72. doi: 10.1111/dom.14822.
- Zizka O. Insulin therapy de-intensification with iGlarLixi (IDEAL) randomised controlled trial: Patient-reported outcomes. Oral presentation at: 18th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2025). March 21, 2025. Amsterdam, Netherlands.
- Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. In Bradley C (Ed) *Handbook of psychology and diabetes: A guide to psychological measurement in diabetes research and practice.* Abingdon: Routledge. 1994; 111–32. ISBN: 9783718655625.
- Ishii H. Development and psychometric validation of the Diabetes Therapy-Related QOL (DTR-QOL) questionnaire. *J Med Econ.* 2012; 15(3): 556–63. doi: 10.3111/13696998.2012.665111.
- Pilla SJ, Meza KA, Schoenborn NL et al. A qualitative study of perspectives of older adults on deintensifying diabetes medications. *J Gen Intern Med.* 2023; 38(4): 1008–15. doi: 10.1007/s11606-022-07828-3.
- Pilla SJ, Jalalzai R, Tang O et al. A national survey of physicians' views on the importance and implementation of deintensifying diabetes medications. *J Gen Intern Med.* 2024; 39(6): 992–1001. doi: 10.1007/s11606-023-08506-8.
- Wrzal PK, Mohseni AA, Fournier C et al. Persons with diabetes and general/family practitioner perspectives related to therapeutic inertia in type 2 diabetes mellitus using qualitative focus groups and the theoretical domains framework: Results from the MOTION study. *Can J Diabetes.* 2022; 46(2): 171–80. doi: 10.1016/j.jcjd.2021.08.004.
- Roldan Munoz S, Mol PGM, de Vries F et al. Perspectives of people with type 2 diabetes mellitus towards a decision aid assessing preferences of glucose-lowering drugs: The dilemma of choosing. *Patient Prefer Adherence.* 2025; 19: 215–34. doi: 10.2147/PPA.S486553.
- Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: Recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10: 1299–307. doi: 10.2147/PPA.S106821.
- Beato-Vibora PI, Chico A, Moreno-Fernandez J et al. Transitioning between automated insulin delivery systems: A focus on personalisation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025; 222: 112070. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112070.
- Shubrook JH, Radin M, Ali SN et al. Preference for type 2 diabetes therapies in the United States: A discrete choice experiment. *Adv Ther.* 2022; 39(9): 4114–30. doi: 10.1007/s12325-022-02181-7.
- Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care.* 2016; 39(11): 1972–80. doi: 10.2337/dc16-1495.
- Weatherall J, Polonsky WH, Lanar S et al. When insulin degludec enhances quality of life in patients with type 2 diabetes: A qualitative investigation. *Health Qual Life Outcomes.* 2018; 16(1): 87. doi: 10.1186/s12955-018-0883-1.
- Mekashaw Bayked E, Haile Kahissay M, Demeke Workneh B. The "Life-World" trip of type 2 diabetes patients with allopathic treatment options: A triangulated qualitative investigation. *Ann Med.* 2022; 54(1): 2714–24. doi: 10.1080/07853890.2022.2122552.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Яновская Елена Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры терапии им. профессора Е.Н. Дормидонтова ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-эндокринолог ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница». ORCID: 0000-0002-9296-4346; 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 12.03.2025. Рецензия получена 25.04.2025. Принята к публикации 07.05.2025.

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

***Elena A. Yanovskaya** – C. Sci. (Med.), Assistant at the Department of therapy named after professor E.N. Dormidontov, Yaroslavl State Medical University, endocrinologist at Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia. ORCID: 0000-0002-9296-4346; e-mail: lenayan2005@rambler.ru

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

*Corresponding author

Received: 12.03.2025. Revision Received: 25.04.2025. Accepted: 07.05.2025.



Неалкогольная жировая болезнь печени как звено кардиометаболического континуума: фокус на гипертриглицеридемию

Демидова Т.Ю., Багилова А.Р., Ушанова Ф.О.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах. НАЖБП представляет собой стремительно растущую глобальную проблему здравоохранения, ассоциированную с увеличением заболеваемости и смертности. В последние годы подчеркивается тесная связь НАЖБП и кардиометаболических заболеваний, что связано с общим патогенетическими механизмами их развития. Снижение массы тела и изменение образа жизни являются основой лечения НАЖБП, но в большинстве случаев имеется потребность во внедрении фармакологических стратегий терапии. В данном обзоре представлены актуальные данные об эпидемиологии, патофизиологических аспектах развития и возможностях терапии НАЖБП, рассмотрена роль гипертриглицеридемии в развитии НАЖБП и потенциале комплексной гиполипидемической терапии в улучшении течения печеночной дисфункции.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Багилова А.Р., Ушанова Ф.О. Неалкогольная жировая болезнь печени как звено кардиометаболического континуума: фокус на гипертриглицеридемию. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 68–75. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-09



Non-alcoholic fatty liver disease as a link in the cardiometabolic continuum: Focus on hypertriglyceridemia

Demidova T.Yu., Bagilova A.R., Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic metabolic disease in individuals with no exogenous factors of toxic liver damage caused by the accumulation of lipids in the cellular elements that make up the liver lobule. NAFLD is a rapidly growing global health problem associated with increased morbidity and mortality. In recent years, the close relationship between NAFLD and cardiometabolic diseases has been emphasized, which is related to the common pathogenetic mechanisms of their development. Weight loss and lifestyle changes are the mainstay of treatment, but in most cases there is a need to introduce pharmacological therapy strategies. This review presents current data on epidemiology, pathophysiological aspects of the development and treatment of NAFLD, examines the relationship of hypertriglyceridemia in the development of NAFLD and the possibility of complex lipid-lowering therapy in improving the course of liver dysfunction.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, hypertriglyceridemia, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

For citation: Demidova T.Yu., Bagilova A.R., Ushanova F.O. Non-alcoholic fatty liver disease as a link in the cardiometabolic continuum: Focus on hypertriglyceridemia. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 68–75. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-09

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из самых распространенных печеночных патологий, поражая, по последним данным, около четверти населения во всем мире. Из-за бессимптомного течения этого заболевания точных сведений о частоте его встречаемости на сегодняшний день нет, однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в ближайшие десятилетия ожидается прогрессирующий рост заболеваемости НАЖБП на фоне глобальной эпидемии ожирения и метаболических расстройств. По прогнозам, НАЖБП займет лидирующие позиции

среди причин цирроза печени, обойдя вирусные гепатиты [1].

Изначально рассматривавшаяся как преимущественно печеночная патология, в настоящее время НАЖБП признана важным компонентом кардиометаболического синдрома и тесно связана с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарным диабетом 2 типа (СД2), дислипидемией и артериальной гипертензией. Эта взаимосвязь обусловлена сложными патофизиологическими механизмами, включающими инсулинорезистентность (ИР), хроническое системное воспаление, нарушение метаболизма

липидов и выработку адипокинов, которые оказывают прямое и косвенное воздействие как на печень, так и на сердечно-сосудистую систему. НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) значительно чаще встречаются у лиц с ожирением, СД2, артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [2], что свидетельствует о центральной роли ИР и дисметаболического фона в развитии и прогрессировании данного заболевания.

НАЖБП включает широкий спектр заболеваний – от стеатоза печени до НАСГ, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Распространенность этой патологии в мире составляет примерно 25%. В России, по данным исследований, индекс стеатоза печени FLI ≥ 60 выявлен у 31,8% населения [3], причем среди пациентов с различными нарушениями обмена веществ эти показатели значительно выше. Так, у пациентов с СД2 частота НАЖБП достигает 80%, а у пациентов с ожирением – 90% [4]. Кроме того, все больше исследований указывают на наличие связи между НАЖБП и ишемической болезнью сердца (ИБС). В одной из опубликованных работ НАЖБП была обнаружена у 47% пациентов с документально подтвержденной ИБС [5].

В целом в нескольких когортных исследованиях показано, что НАЖБП, особенно на запущенных стадиях, ассоциирована с более высоким риском смертности от всех причин, а основными причинами смерти среди пациентов с НАЖБП являются как раз ССЗ, за которыми следуют внепеченочные злокачественные новообразования и осложнения, связанные с печенью. Несмотря на то что повышенный кардиоваскулярный риск в этой когорте больных обусловлен негативным метаболическим фоном и ассоциированными заболеваниями, НАЖБП сама по себе сопряжена с 1,5-кратным повышением риска возникновения впервые выявленной сердечной недостаточности, независимо от наличия диабета, гипертонии и других распространенных факторов риска ССЗ [6].

При НАЖБП ИР обусловлена нарушениями в действии инсулина и увеличением липогенеза *de novo*, способствующими накоплению триглицеридов (ТГ). Однако ключевой этап в развитии терминальной стадии заболевания печени не накопление ТГ, а повреждение гепатоцитов. В целом частота нарушений липидного обмена среди пациентов с НАЖБП, включающих гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию (ГТГ) либо комбинированную дислипидемию, очень вариабельна. По данным метаанализа Younossi et al., включившего 86 исследований из 22 стран с информацией о 8,5 млн пациентах с НАЖБП, общая распространенность комбинированной дислипидемии у больных с НАЖБП и НАСГ была оценена в 69 и 72% соответственно [7]. Частота конкретно ГТГ среди них составила 41 и 83% соответственно. Также было показано, что ГТГ чаще страдают пациенты с НАЖБП с сопутствующим СД2 [8]. Учитывая то, что атероген-

ная дислипидемия и НАЖБП имеют двунаправленную связь и являются основными движущими силами развития атеросклеротических ССЗ, раннее выявление и адекватное лечение этих состояний оправданы, так как способны помочь в предотвращении серьезных осложнений.

Строгая ассоциация НАЖБП с сопутствующими заболеваниями, являющимися частыми причинами смертности, может быть обусловлена различными механизмами, включая постоянное воспаление низкой интенсивности, поэтому использование концепции комплексного управления факторами метаболического риска может быть эффективно в замедлении прогрессирования печеночной дисфункции.

Метаболически ассоциированная болезнь печени

Термин «неалкогольный стеатогепатит» был впервые предложен Юргеном Людвигом еще в 1980 г. В дальнейшем заболевание приобрело название «неалкогольная жировая болезнь печени», а НАСГ стал рассматриваться как ее прогрессирующий вариант. При постановке этого диагноза необходимо исключить вторичные причины стеатоза печени, такие как злоупотребление алкоголем (>30 г чистого этанола для мужчин и >20 г чистого этанола для женщин). Несмотря на широкое использование термина «неалкогольный» применительно к НАЖБП, считалось, что он недостаточно точно и полно отражает этиологию заболевания. Кроме того, существуют люди с факторами риска развития НАЖБП, употребляющие алкоголь в дозах, превышающих те пороговые значения, которые используют для определения неалкогольной природы заболевания. Следовательно, такие лица могут искажать классическое представление о характеристике пациентов с данным диагнозом. Более того, эта когорта пациентов в большинстве случаев исключается из исследований, рассматривающих различные варианты лечения НАЖБП. Вместе с тем в настоящее время признано, что существуют перекрывающиеся биологические процессы, которые могут как способствовать НАЖБП, так и быть связанными с алкогольной этиологией заболеваний печени. Все эти обстоятельства обусловили критическое отношение специалистов к существующей номенклатуре заболеваний печени. В 2020 г. группой экспертов, возглавляемой Eslam M., было предложено интегрировать текущее понимание гетерогенности состояния пациента, обозначаемого аббревиатурой НАЖБП, и изменить терминологию на более точно отражающую патогенез с целью улучшения стратификации больных. Для постановки диагноза НАЖБП требовалось исключение таких состояний, как вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные болезни или потребление алкоголя выше определенного порога. Эксперты предложили рассматривать НАЖБП, ассоциированную с метаболическим синдромом, как

состояние, когда жировая болезнь печени может сосуществовать с другими состояниями (заболеваниями печени вирусной, аутоиммунной, алкогольной и другой этиологии), которые будут оказывать синергетическое воздействие на прогрессирование болезни. В итоге они пришли к заключению, что термин *metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD)* – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП) – более адекватно отражает сущность рассматриваемого заболевания, чем НАЖБП. Предложение изменить название болезни связано с тем, что она сопровождается мультисистемными расстройствами и представляет собой гетерогенную патологию с различными причинами, проявлениями и течением [9].

Однако у экспертов все еще оставались сомнения по поводу использования термина «жировая» применительно к МАЗБП, поскольку он является стигматизирующим. В связи с этим в июне 2023 г. в рамках международного Дельфийского процесса был предложен термин *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)* – метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени [10]. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO) 2024 года, данные о НАЖБП (неинвазивные тесты, пороговые значения) перенесены на популяцию MASLD, и термин MASLD используется как взаимозаменяемый [11].

Таким образом, в последние годы произошло изменение общей концепции понимания НАЖБП как патологии, тесно связанной с особенностями метаболического фона и развитием заболеваний с общими патофизиологическими механизмами развития.

Гипертриглицеридемия как независимый фактор развития и прогрессирования НАЖБП

ГТГ занимает центральное место в развитии НАЖБП [12]. Накопление жира в печени становится результатом дисбаланса между различными путями, а именно следствием неадекватного поглощения циркулирующих липидов, увеличения липогенеза *de novo* в печени, недостаточного усиления окисления жирных кислот и изменения экспорта липидов как компонентов липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [13]. Повышенное поглощение липидов печенью в сочетании с усиленным липогенезом *de novo* приводит к увеличению синтеза ТГ и повышенной секреции ЛПОНП. Гиперпродукция ЛПОНП, в свою очередь, инициирует формирование атерогенной дислипидемической среды (ГТГ плазмы, накопление богатых ТГ липопротеидов, увеличение количества липопротеидов низкой плотности и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности) [13]. Ключевым патофизиологическим событием в прогрессировании НАЖБП является не накопление

ТГ, а опосредованное ими повреждение гепатоцитов. ТГ оказывают прямое токсическое воздействие на клетки печени, а также косвенно способствуют их повреждению, стимулируя выработку липотоксинов, таких как свободные жирные кислоты, лизофосфатидная кислота, лизофосфатидилхолин, лизофосфатидилинозитол, диглицериды (диацилглицерины или DAG) и церамиды [14]. Также существуют данные о том, что ТГ накапливаются параллельно с «истинными» токсинами, повреждающими гепатоциты. К примеру, пациенты с ИР подвергаются большему воздействию эндотоксинов, таких как липополисахариды, вследствие дефектов эпителиального барьера кишечника. В этом случае липополисахариды, которые вызывают воспаление и гибель клеток, могут быть истинными факторами повреждения гепатоцитов, а ТГ – просто маркером воздействия липополисахаридов. И, наконец, самое важное: накопление ТГ выступает неспецифической реакцией гепатоцита на ряд повреждений. Склонность поврежденного гепатоцита к накоплению ТГ, возможно, объясняется тем, что клетки печени метаболизируют большое количество жирных кислот, и любое нарушение функции гепатоцитов потенциально может привести к вторичному увеличению ТГ [15]. Таким образом, ТГ могут быть как причиной, так и следствием или же просто маркером повреждения гепатоцитов. В настоящее время при описании этих процессов предпочтение отдается модели липотоксичности.

Современные подходы к диагностике НАЖБП

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП длительное время является биопсия печени с целью гистологического подтверждения диагноза. Однако инвазивность, дороговизна и сложность проведения процедуры делают этот метод малодоступным и редко применяемым в рутинной практике. В связи с этим в настоящее время, помимо биопсии печени, для определения ее состояния используются различные неинвазивные тесты оценки фиброза печени, транзитная эластография, магнитно-резонансная эластография, а также некоторые лабораторные показатели печеночной функции.

Неинвазивные тесты включают простые и недорогие компоненты, такие как оценка соотношения аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), индекс отношения АСТ к тромбоцитам (APRI), индекс FIB-4 и оценка по шкале фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score; NFS). В недавнем метаанализе Xiao G. et al. было установлено, что среди некоторых неинвазивных простых индексов использование NFS и FIB-4, вероятно, обеспечивают получение наилучших диагностических характеристик для выявления фиброза печени [16]. Индекс FIB-4 включает такие простые и доступные показатели, как возраст, АСТ, АЛТ и уровень тромбоцитов, в связи с чем может быть широко применяться в качестве ориентира для определения

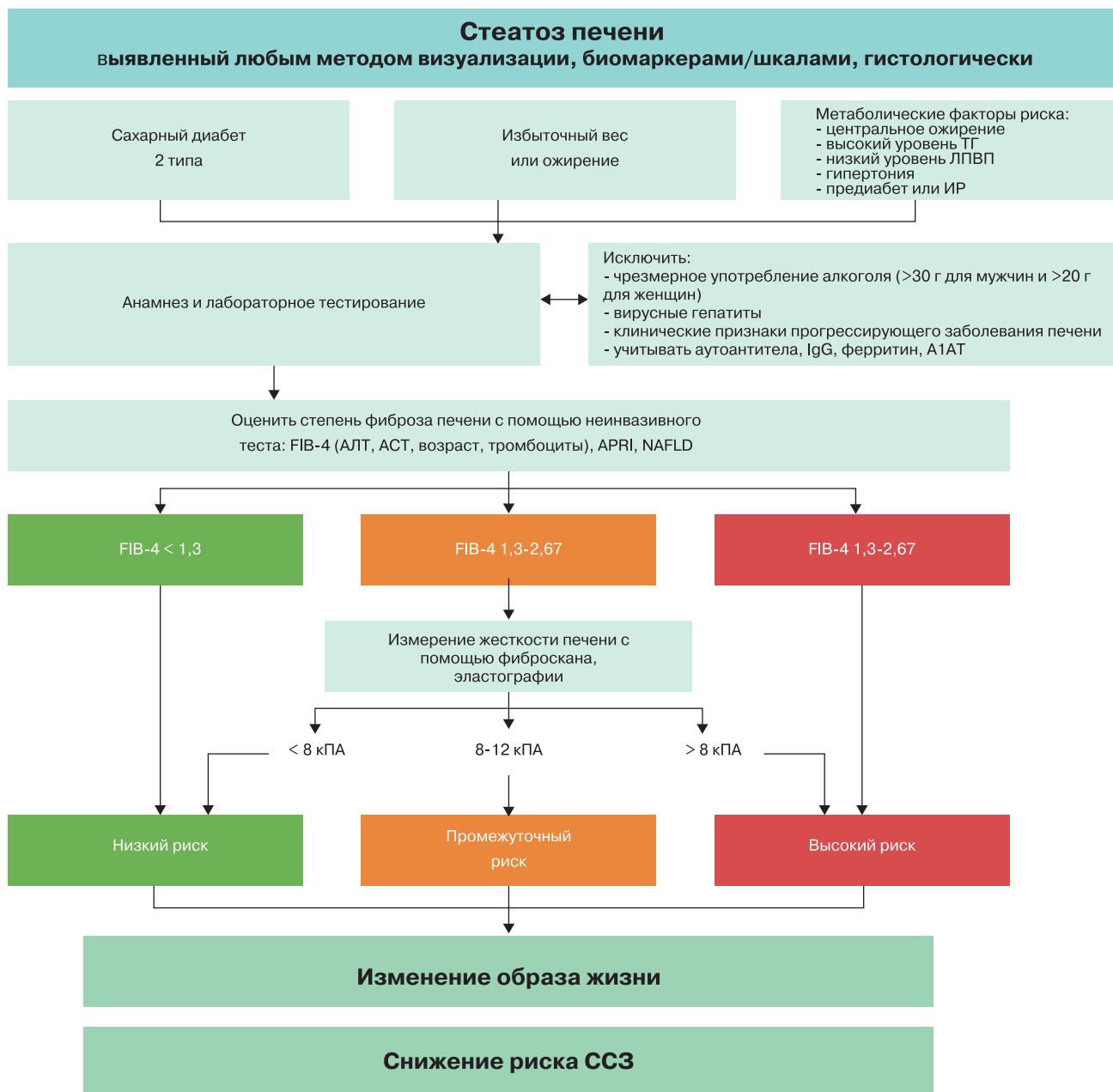


Рисунок 1. Диагностический алгоритм при неалкогольной жировой болезни печени. ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ИР – инсулинорезистентность; А1АТ – альфа-1-антитрипсин; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. Адаптировано из [17]

пациентов, нуждающихся в дальнейшем обследовании печени (рис. 1).

Транзиентная эластография служит неинвазивным методом оценки жесткости печени. Исследование достаточно просто в исполнении и дает результаты в режиме реального времени. Повышенные значения жесткости печени связаны с фиброзом, но могут возникать и при других состояниях. Данный метод позволяет установить фиброз печени в более широкой популяции и, таким образом, является ценным инструментом диагностики в условиях современной эпидемии НАЖБП [18].

Магнитно-резонансная эластография по сравнению с биопсией печени и транзиентной эластографией исследует всю печень, информативна при наличии асцита

и ожирения, что делает ее результаты более надежными. Вместе с тем выполнение этого исследования является дорогостоящим и трудоемким процессом, что ограничивает возможность его широкого использования.

Наиболее простым методом выявления косвенных признаков стеатоза и фиброза печени на сегодняшний день служит ультразвуковое исследование (УЗИ). К УЗ-признакам НАЖБП можно отнести диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала [18].

Биопсия печени, как было указано ранее, рассматривается как «золотой стандарт» диагностики заболева-

ний печени и определения стадии фиброза. Однако этот метод имеет несколько ограничений, таких как инвазивность, риски развития осложнений, ошибки выборочного исследования, высокая стоимость процедуры, а также невозможность проведения частых повторных биопсий. В связи с этим биопсия не может быть использована для оценки прогрессирования хронических заболеваний печени и эффективности проводимой терапии. Ее проведение показано в случае, если результаты неинвазивных тестов дискордантны, чтобы исключить другие смешанные заболевания печени, определить стадию фиброза печени, или же с исследовательскими целями.

Актуальные возможности терапии НАЖБП

Несмотря на широкую распространенность НАЖБП и ожидаемый рост заболеваемости, эффективных лекарственных методов лечения этого состояния все еще нет. Поскольку основными причинами смерти у пациентов с НАЖБП выступают ССЗ и злокачественные новообразования, основной целью терапии является снижение влияния факторов риска их развития, а также уменьшение выраженности стеатоза и воспаления печени. В настоящее время рассматривается большое количество терапевтических методов лечения НАЖБП, основанных в том числе на многофакторном воздействии на дисметаболический фон в целом; вместе с тем важно отметить, что ряд препаратов, изучаемых с этой целью, пока еще не одобрены для лечения заболеваний печени.

Изменение образа жизни — ключевой компонент терапии пациентов с НАЖБП. Пациентам рекомендуются снижения веса, отказ от употребления алкоголя, избегание высокого потребления фруктозы. Сидячий образ жизни служит независимым предиктором НАЖБП и связан с повышенным риском его прогрессирования. Согласно последним рекомендациям EASL—EASD—EASO, при НАЖБП предпочтительны физические нагрузки умеренной интенсивности >150 мин. в неделю или высокой интенсивности >75 мин. в неделю [11].

Статины. Поскольку НАЖБП/МАЖБП индуцирует атерогенную дислипидемию, терапия статинами показана пациентам с этим заболеванием для предотвращения сердечно-сосудистых событий. Прием препаратов этого класса достаточно безопасен при наличии НАЖБП и не ассоциирован с повышенным риском гепатотоксичности. В различных клинических исследованиях применение статинов было связано с более низкой распространенностью НАСГ и фиброза печени и способствовало предотвращению развития НАЖБП [19]. Отчасти это можно объяснить антилипидными и противовоспалительными свойствами статинов. Учитывая описанные механизмы влияния, можно предположить, что адекватное назначение этих гиполипидемических средств может ограничить бремя болезни НАЖБП. Тем не менее эффективность статинов, особенно для лечения НАСГ, пока не может быть

установлена, поскольку соответствующие крупные рандомизированные клинические исследования с гистологическими конечными точками не проводились.

Фенофибрат. У пациентов с комбинированной дислипидемией, уже принимающих статины, но имеющих ГТГ (уровень ТГ >200 мг/дл, или 2,3 ммоль/л), может быть рассмотрено дополнительное лечение фенофибратом. Фибраты демонстрируют благотворное влияние как на липидный обмен, так и на функцию печени [20]. Терапия фенофибратом у пациентов с НАСГ приводила к снижению повышенной активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), а также к гепатоцеллюлярному баллонированию по данным биопсии, однако существенных изменений в степени стеатоза и фиброза не наблюдалось. Стоит отметить, что терапия фенофибратом в целом хорошо переносится пациентами [21].

Несмотря на то что влияние фенофибрата при рассматриваемом заболевании следует считать незначительным, результаты исследований, посвященных клиническим эффектам нового пан-PPAR-агониста ланифибринора в отношении тяжести НАЖБП и сопутствующей дислипидемии, можно считать многообещающими. Недавно опубликованные данные исследования фазы 2b уже свидетельствуют об улучшении как НАЖБП, так и дислипидемии на фоне применения этого лекарственного средства [22].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и уровнем ТГ >1,5 ммоль/л (>135 мг/дл), несмотря на лечение статинами и коррекцию образа жизни, может быть рассмотрен прием длительноцепочечных омега-3-ПНЖК. В зависимости от исходной концентрации ТГ терапевтическое введение омега-3-ПНЖК может вызывать снижение уровня ТГ сыворотки крови на 30–50% [23]. Соответствующие препараты также оказывают благотворное влияние на ферменты печени, снижая активность АЛТ и АСТ [23]. В то же время следует учитывать, что существуют противоречивые данные о влиянии пищевых добавок с омега-3 ПНЖК на исходы ССЗ, однако, несмотря на необходимость дальнейших исследований, такие добавки могут быть предложены пациентам с НАЖБП в качестве адъювантной терапии, улучшающей метаболические профили и функцию печени. При этом, согласно действующим клиническим рекомендациям, применять при НАЖБП следует только лекарственный препарат, содержащий омега-3-кислоты, так как биологически активные добавки с ПНЖК не имеют утвержденных клинических показаний, доказанной терапевтической эффективности, фармацевтической и биологической эквивалентности лекарственным средствам и не могут быть использованы как замена рецептурных препаратам [18].

Витамин E. Принимая во внимание роль оксидативного стресса в развитии системного воспаления и прогрессировании печеночного фиброза, ряд про-

фессиональных сообществ предлагает прием витамина Е в качестве антиоксидантного агента. Однако ввиду недостаточной доказательной базы о его эффективности в предотвращении развития и прогрессирования патологии печени некоторые эксперты в настоящее время воздерживаются от рекомендаций альфа-токоферола пациентам с НАЖБП.

внимание в вопросе ведения коморбидных пациентов уделяется изучению потенциальных гепатопротекторных свойств сахароснижающей терапии. Применение лекарственных средств ориентировано на контроль таких общих факторов риска этих заболеваний, как ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия, воспаление (рис. 2). Наиболее успешные

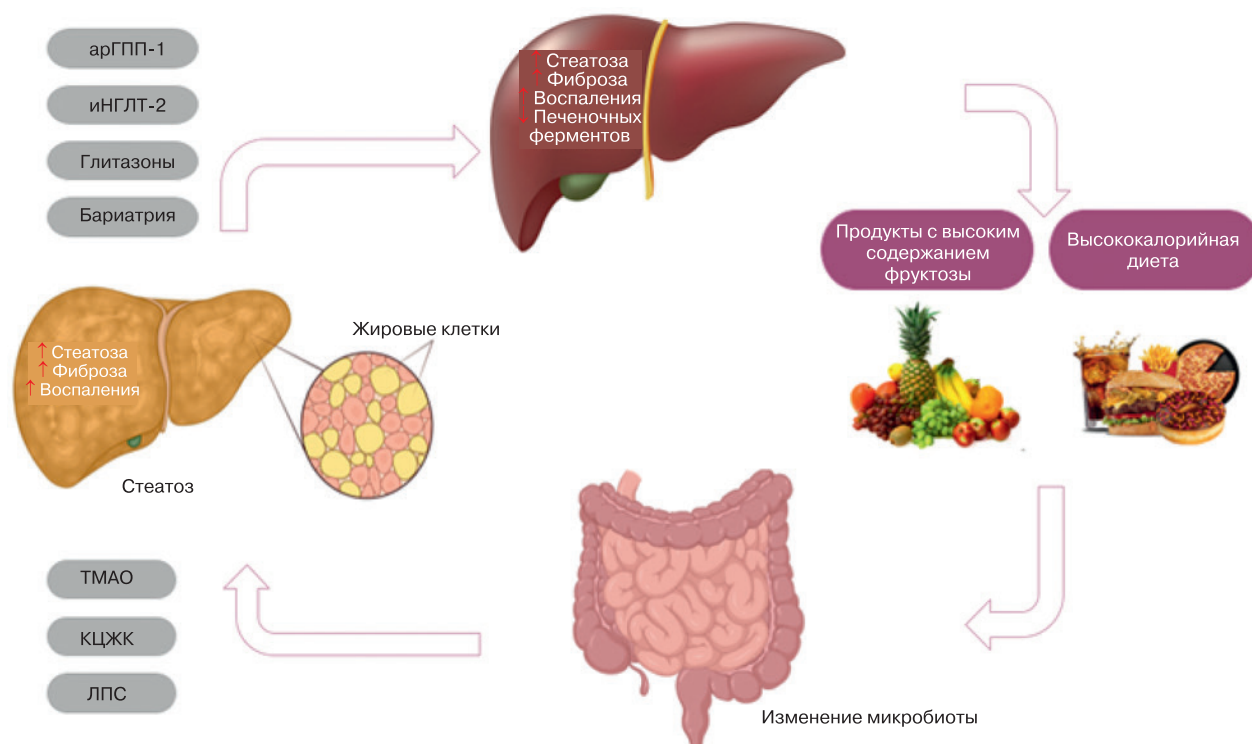


Рисунок 2. Патогенетические эффекты сахароснижающих препаратов в снижении факторов прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ЛПС – липополисахариды; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2; ТМАО – триметиламиноксид. Адаптировано из [25]

Адеметионин. S-аденозилметионин (адеметионин) – кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп при синтезе аминокислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков. Адеметионин рекомендован пациентам с НАЖБП при выявлении внутрипеченочного холестаза [18]. На сегодняшний день данные о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии адеметионина на гистологическую картину при НАСГ все еще остаются предметом обсуждений и требуют дополнительных исследований.

Плейотропными эффектами в отношении НАЖБП, по данным ряда работ, обладают препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Согласно отечественным рекомендациям, УДХК может назначаться пациентам как на стадии стеатоза, так и стеатогепатита. В экспериментальной модели было показано, что УДХК выводит избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на AMP-активируемую протеинкиназу, и ингибирует апоптоз [24].

Ввиду тесной связи НАЖБП и СД2, обусловленной общими механизмами развития, большое

результаты в исследованиях, посвященных терапии НАЖБП, показали препараты классов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), тиазолидиндионов (ТЗД), в то время как лечение метформином не уменьшало содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при этом заболевании.

АрГПП-1. В исследованиях, проведенных среди пациентов с СД2 или ожирением, было зафиксировано снижение печеночных ферментов и содержания липидов в печени на фоне использования арГПП-1, что стало основанием для тестирования этим препаратов при НАЖБП [26]. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании 2-й фазы с участием пациентов с ожирением и подтвержденным НАСГ по данным биопсии введение лираглутида в дозе 1,8 мг в сутки в течение 48 нед. было эффективным в плане индукции гистологического разрешения НАСГ и значительно улучшило гистологические показатели НАСГ по сравнению с плацебо [26].

Также в 72-недельном двойном слепом исследовании 2-й фазы у пациентов с подтвержденным биопсией

НАСГ и фиброзом печени стадий F1–F3 был протестирован семаглутид в дозах 0,1, 0,2 или 0,4 мг. Разрешение НАСГ без ухудшения фиброза было достигнуто у 40% участников в группе 0,1 мг, у 36% в группе 0,2 мг, у 59% в группе 0,4 мг и у 17% в группе плацебо [26].

Тирзепатид в субанализе исследования SURPASS-3 с участием пациентов с СД2 продемонстрировал достоверно большее снижение содержания жира в печени (относительное уменьшение на 47%), а также объема висцеральной жировой ткани и подкожной жировой клетчатки брюшной полости по сравнению с инсулином деглудек [27]. И, наконец, ретатрутид (инъекционный тройной агонист гормонов, нацеленный на рецепторы ГПП-1, ГИП и глюкагона и вводимый один раз в неделю) показал многообещающие результаты в лечении ожирения. Субанализ в рамках исследования препарата, которое было сосредоточено на участниках с НАЖБП, показал, что все дозы ретатрутида приводили к значительно большему снижению содержания жира в печени по сравнению с плацебо. В частности, дозы ретатрутида 8 и 12 мг вызывали разрешение стеатоза печени у >85% участников на 48-й неделе наблюдения [28]. Таким образом, накопленные за последние годы результаты исследований позволяют рассматривать арГПП-1 в качестве предпочтительного класса препаратов с гепатопротективной активностью.

ИНГЛТ-2. Установлено, что ИНГЛТ-2 способствуют значительному улучшению гликемического профиля, уменьшению висцеральной жировой ткани и снижению уровня мочевой кислоты. Контролируемые клинические исследования этого класса лекарственных средств с гистологическими конечными точками печени в настоящее время недоступны. Однако, Kuchay et al. изучили влияние эмпаглифлозина на содержание жира в печени у пациентов с СД2 и НАЖБП. Согласно полученным данным, этот представитель ИНГЛТ-2 значительно уменьшал количество жира в печени по сравнению с контрольной группой и улучшал показатели АЛТ [29].

Пиоглитазон. Агонист PPAR-γ пиоглитазон является мощным сенситизатором инсулина и используется в лечении СД2, уменьшая ИР, модулируя метаболизм липидов (снижение уровня ТГ и холестерина липопротеидов низкой плотности, увеличение содер-

жания холестерина липопротеидов высокой плотности) и глюкозы, а также снижая воспаление печени и желудочно-кишечного тракта. В недавнем метаанализе было доказано, что препарат эффективен в уменьшении фиброза печени и НАСГ [30]. Однако применение пиоглитазона в клинической практике ограничено такими его побочными эффектами, как увеличение веса, задержка жидкости (потенциально приводящая к более высокому уровню госпитализаций по поводу сердечной недостаточности), а также переломы костей, преимущественно у женщин в постменопаузе.

Заключение

НАЖБП представляет собой актуальную проблему здравоохранения, которая характеризуется высокой распространенностью, особенно среди лиц с избыточной массой тела и метаболическими расстройствами. Накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что НАЖБП является неотъемлемой частью кардиометаболического континуума, а не просто изолированным заболеванием печени. Результаты исследований указывают на сложную патофизиологическую взаимосвязь между ГТГ и НАЖБП. ГТГ, вероятно, служит не только маркером метаболической дисфункции, но и активным участником патогенеза НАЖБП, способствуя накоплению липидов в печени, развитию ИР и воспалительных процессов. Несмотря на значительный прогресс в понимании НАЖБП, эффективные стратегии лечения, направленные на одновременное воздействие на печеночные и кардиометаболические аспекты заболевания, все еще ограничены. Изменение образа жизни, включающее диету и физические упражнения, остается краеугольным камнем терапии НАЖБП, однако часто оказывается недостаточным для достижения оптимального контроля над заболеванием. Установлено также, что данная когорта больных зачастую не получает оптимальной гиполлипидемической терапии, которая в целом (в том числе терапия ГТГ фенофибратом и омега-3 ПНЖК) у пациентов с НАЖБП безопасна. Требуется продолжение исследовательских работ для оценки эффективности различных терапевтических подходов, направленных на снижение уровня ТГ в профилактике и лечении НАЖБП.

Литература/References

1. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(3): 245–66. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
2. Ciardullo S, Pizzi M, Pizzi P et al. Prevalence of elevated liver stiffness among potential candidates for bariatric surgery in the United States. *Obes Surg.* 2022; 32(3): 712–19. doi: 10.1007/s11695-021-05885-x.
3. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. с соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21(9): 3356. doi: 10.15829/1728-8800-2022-33564.
4. Lallukka S, Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30(3): 385–95. doi: 10.1016/j.beem.2016.06.006.
5. Baharvand-Ahmadi B, Sharifi K, Namdari M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with coronary artery disease. *ARYA Atheroscler.* 2016; 12(4): 201–5.
6. Mantovani A, Petracca G, Csermely A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: An updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut.* 2022; gutjnl-2022-327672. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327672.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1): 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
8. Martin A, Lang S, Goeser T et al. Management of dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2022; 24(7): 533–46. doi: 10.1007/s11883-022-01028-4.
9. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73(1): 202–9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.

10. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A Multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023; 79(6): 1542–56. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
11. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024; 81(3): 492–542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
12. Gagnon E, Gobeil E, Bourgault J, Arsenaault B. Abstract 15687: Triglyceride levels and non-alcoholic fatty liver disease: A multivariable Mendelian randomization study. *Circulation.* 2022; 146 (Suppl_1). doi: 10.1161/circ.146.suppl_1.15687.
13. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020; 41(24): 2313–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962.
14. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2018; 155(2): 282–302.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.031.
15. Semova I, Biddinger SB. Triglycerides in nonalcoholic fatty liver disease: Guilty until proven innocent. *Trends Pharmacol Sci.* 2021; 42(3): 183–90. doi: 10.1016/j.tips.2020.12.001.
16. Xiao G, Zhu S, Xiao X et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017; 66(5): 1486–501. doi: 10.1002/hep.29302.
17. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2021; 161(5): 1657–69. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.049.
18. Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени. Российская ассоциация эндокринологов, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», Российское общество по изучению печени, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний, Национальное общество профилактической кардиологии. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2024. ID: 748_2. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2 (дата обращения – 02.04.2025).
19. Ayada I, van Kleef LA, Zhang H et al. Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: A multidimensional study. *EBioMedicine.* 2023; 87: 104392. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104392.
20. Choi JH, Kim SK, Lim DL, Song KH. 8697 effects of fibrate combination therapy on the prevention and progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with dyslipidemia undergoing statin treatment: A retrospective cohort study using Dada from the Korean National Health Insurance Service. *J Endocr Soc.* 2024; 8(Suppl_1): bva6163.577. doi: 10.1210/endo/bvae163.577.
21. Younis IR, Weber EJ, Nelson C et al. Pharmacokinetics and safety of fenofibrate in participants with mild hepatic impairment or with advanced fibrosis due to metabolic-associated fatty liver disease. *J Clin Pharmacol.* 2025. Online ahead of print. doi: 10.1002/jcph.70005.
22. Franque SM, Bedossa P, Ratziu V et al.; NATIVE Study Group. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med.* 2021; 385(17): 1547–58. doi: 10.1056/NEJMoa2036205.
23. Aziz T, Niraj MK, Kumar S et al. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2024; 16(8): e68002. doi: 10.7759/cureus.68002.
24. Wu P, Zhao J, Guo Y et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 529(3): 834–38. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128.
25. Grander C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2023; 119(9): 1787–98. doi: 10.1093/cvr/cvad095.
26. Newsome PN, Ambery P. Incretins (GLP-1 receptor agonists and dual/triple agonists) and the liver. *J Hepatol.* 2023; 79(6): 1557–65. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.033.
27. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jun;10(6):393-406. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00070-5.
28. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – A phase 2 trial. *N Engl J Med.* 2023; 389(6): 514–26. doi: 10.1056/NEJMoa2301972.
29. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care.* 2018; 41(8): 1801–8. doi: 10.2337/dc18-0165.
30. Cusi K, Orsak B, Bril F et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016; 165(5): 305–15. doi: 10.7326/M15-1774.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Багилова Амина Расуловна – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0009-0004-5022-5790; e-mail: amina.190199@mail.ru

***Ушанова Фатима Омариевна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 19.02.2025. **Рецензия получена** 20.03.2025. **Принята к публикации** 08.04.2025.

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

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Professor of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Amina R. Bagilova – clinical resident of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0004-5022-5790; e-mail: amina.190199@mail.ru

***Fatima O. Ushanova** – C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Corresponding author

Received: 19.02.2025. **Revision Received:** 20.03.2025. **Accepted:** 08.04.2025.



Клиническое наблюдение амбулаторного пациента мужского пола молодого возраста с нетипичным течением подострого тиреоидита

Карпенко Д.Г., Врублевский А.Н., Махова У.В.

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

В статье представлен клинический случай выявления подострого тиреоидита (ПТ) в ходе амбулаторного осмотра пациента мужского пола 34 лет с подозрением на острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ). Пациент обратился к врачу с жалобами на повышение температуры тела, слабости, снижения аппетита, потливости. При проведении физикального обследования врачом была выявлена болезненность при пальпации в области щитовидного хряща, что послужило причиной дополнительного обследования на предмет выявления заболевания щитовидной железы (ЩЖ). По результатам лабораторных исследований уровень тироксина свободного составил 52 пмоль/л, С-реактивного белка – 71,53 мг/л. Ультразвуковое исследование ЩЖ позволило обнаружить признаки диффузных изменений ЩЖ по типу тиреоидита, узел левой доли (Tirads-3). При дальнейшем обследовании у врача-эндокринолога был установлен диагноз ПТ. Данное наблюдение иллюстрирует важность проведения врачом первичного звена подробного сбора анамнеза у пациентов с субфебрилитетом, которые склонны избирательно высказывать жалобы в рамках своего видения картины заболевания, интерпретируя повышение температуры как признак инфекционного заболевания, а также подчеркивает значимость объективного физикального обследования по всем органам и системам, включая пальпацию ЩЖ, и назначения дополнительных методов исследования (оценка маркеров воспаления) с учетом возможных неинфекционных причин указанных симптомов.

Ключевые слова: тиреоидит, амбулаторное звено здравоохранения, подострый тиреоидит, Де Кервена, щитовидная железа.

Для цитирования: Карпенко Д.Г., Врублевский А.Н., Махова У.В. Клиническое наблюдение амбулаторного пациента мужского пола молодого возраста с нетипичным течением подострого тиреоидита. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 76–80. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-10



Clinical observation of a young male outpatient with an atypical course of subacute thyroiditis

Karpenko D.G., Vrublevskiy A.N., Makhova U.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article presents a clinical case of detection of subacute thyroiditis (PT) during an outpatient examination of a 34-year-old male patient with suspected acute respiratory viral infection. The patient went to the doctor complaining of a respiratory infection: fever, weakness, decreased appetite, sweating. During a physical examination, the doctor revealed pain on palpation in the area of the thyroid cartilage, which led to an additional examination of the patient for thyroid disease. According to the results of laboratory data, the level of free hormone T4 was 52 pmol/l, C-reactive protein was 71.53 mg/l. According to ultrasound examination of the thyroid gland, signs of diffuse thyroid changes by type of thyroiditis were revealed. The node of the left lobe (Tirads-3). Upon further examination, an endocrinologist diagnosed subacute thyroiditis. This observation illustrates the importance of a detailed medical history collection by a primary care physician in patients with subfebrility, who tend to selectively express complaints as part of their vision of the disease, interpreting fever as a sign of an infectious disease, and also emphasizes the importance of objective physical examination of all organs and systems, including thyroid palpation, and the appointment of additional research methods (assessment markers of inflammation), taking into account possible non-infectious causes of these symptoms.

Key words: thyroiditis, an outpatient health care unit, subacute thyroiditis, De Quervain, thyroid gland.

For citation: Karpenko D.G., Vrublevskiy A.N., Makhova U.V. Clinical observation of a young male outpatient with an atypical course of subacute thyroiditis. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 76–80. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-10

Введение

Подострый тиреоидит (ПТ; синонимы: гранулематозный тиреоидит, тиреоидит Де Кервена, вирусный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит) – воспалительное заболевание щитовидной железы (ЩЖ),

предположительно вирусной этиологии, при котором деструктивный тиреотоксикоз сочетается с болевым синдромом в области шеи и симптоматикой острого инфекционного заболевания [1–4]. Наиболее часто ему предшествует инфекция верхних дыхательных

путей [5, 6]. ПТ имеет склонность к рецидивированию и длится от одной недели до нескольких месяцев [2, 7, 8].

ПТ является относительно редким заболеванием: по данным различных исследований, его распространенность в общей популяции варьируется от 1 до 15% с частотой выявления 4,9 случая на 100 000 населения в год. ПТ чаще регистрируется у женщин [2, 9]. Эта патология может наблюдаться во всех возрастных категориях, но обычно выявляется у лиц среднего возраста [10, 11]. В России данные о частоте встречаемости ПТ могут различаться в зависимости от региона.

Доля ПТ в структуре заболеваний ЩЖ составляет 1–5%. Отмечается увеличение частоты заболеваемости в осенне-зимний период во время эпидемий вирусных заболеваний [2, 6, 9]. Лечение ПТ в подавляющем большинстве случаев консервативное [1].

Клинически ПТ может протекать как типичное воспалительное заболевание. В начальном периоде его развития пациенты могут иметь следующие симптомы: недомогание, повышение температуры тела до субфебрильных значений, боль в горле, повышенную утомляемость. В разгар заболевания ПТ проявляется умеренной или сильной болью в ЩЖ, часто иррадиирующей в уши, челюсть или горло. Боль сначала может быть локализованной, а затем распространяющейся от одной стороны железы к другой в течение нескольких недель [7, 12, 13]. Из-за сходства с другими патологиями эти признаки подчас осложняют верификацию ПТ, что требует тщательного подхода к дифференциальной диагностике на первичном приеме. Поскольку заболевание способно разрешаться самостоятельно, часто оно оказывается не диагностированным. Поэтому врачам необходимо иметь глубокие знания о клинических проявлениях ПТ и использовать современные методы диагностики, включая лабораторные анализы и инструментальные исследования. Своевременное и правильное диагностирование ПТ влияет на всю дальнейшую тактику ведения пациента, оно необходимо для предотвращения осложнений заболевания и назначения правильного лечения.

Нижеприведенное клиническое наблюдение демонстрирует случай выявления ПТ у пациента с симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в ходе физикального обследования в амбулаторных условиях. Цель статьи – повышение бдительности врачей первичного звена в отношении этой патологии ЩЖ и иллюстрация важности проведения полного физикального осмотра при каждом посещении пациента. Врачи должны помнить о возможности ПТ у пациентов с болью в области шеи и лихорадкой после COVID-19 и других форм ОРВИ [13].

Описание клинического случая

Пациент Т., 34 года, обратился к врачу-терапевту поликлиники 26 июля 2023 г. с жалобами на повы-

шение температуры тела до 37,4 °С, общую слабость, снижение аппетита и повышенную потливость. Первые симптомы заболевания появились 24 июля 2023 г., однако пациент не обращался за медицинской помощью и не принимал лекарственных средств самостоятельно. В связи с сохранением симптоматики явился на прием.

Анамнез жизни: вредные привычки – употребляет табак при помощи устройства для нагревания табака по 10 стиков в течение 2 лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность отягощена: у отца рак анального канала. Операции: удаление гематофибromы в 2018 г. Хронические заболевания: искривление носовой перегородки.

Эпидемиологический анамнез: контакты с инфекционными больными в течение 21 дня до обращения отрицает. Укусы членистоногих, насекомых, животных: отрицает. Гемотрансфузии: отрицает.

Физикальный осмотр: состояние удовлетворительное. Температура тела 37,5 °С. Сознание ясное. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены, безболезненные. При пальпации ЩЖ отмечается болезненность в области щитовидного хряща. Кожный покров чистый, обычной окраски. Дыхание через нос свободное, частота дыхательных движений 17 в минуту. Задняя стенка глотки гиперемирована, миндалины не увеличены, налеты не визуализируются. Аускультация легких: дыхание везикулярное, побочные дыхательные шумы не выслушиваются. Пульсоксиметрия: $\text{SaO}_2 = 98\%$ на атмосферном воздухе. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумы не выслушиваются. Артериальное давление 115/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 81 удар в минуту. Язык чистый, влажный, розовый, без патологических изменений. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень по краю реберной дуги. Стул ежедневный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков не отмечается.

На основании указанных жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра пациенту был выставлен предварительный диагноз: **острый фарингит. Узловой зоб?**

В качестве симптоматической терапии пациенту были назначены комбинированный таблетированный препарат цетилпиридиния хлорида и бензидамина гидрохлорида по 1 таблетке для рассасывания 4 раза в сутки после еды в течение 5 дней, орошение носа стерилизованной изотонической морской водой 3 раза в сутки 5 дней. Рекомендовано выполнение лабораторных и инструментальных методов исследования: клинический анализ крови в динамике, биохимический анализ крови, определение уровня



Рисунок. Временная шкала развития заболевания у пациента Т. ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; УЗИ – ультразвуковое исследование

С-реактивного белка (СРБ), гормональные исследования – оценка уровня тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина свободного (Т4 св.), а также ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ.

Данные УЗИ щитовидной железы от 26.07.2023. Размеры: **толщина перешейка 5 мм. Правая доля – 19 × 20 × 41 мм, V: 7462,82 мм³. Левая доля – 17 × 19 × 42 мм, V: 6498,11 мм³.** Объем железы 13 960,93 мм³. Структура железы: эхонеоднородная в левой доле. В левой доле наблюдается участок пониженной эхогенности до 29–17 мм, с неоднородной структурой, в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) перинодулярный кровоток не определяется. Заключение: эхопризнаки диффузных изменений ЩЖ по типу тиреоидита. Узел левой доли? Tirads-3.

Данные УЗИ ЩЖ от 24.08.2023. Размеры: толщина перешейка 5 мм. Правая доля – 18 × 19 × 41 мм, V: 6716,54 мм³. Левая доля – 16 × 17 × 42 мм, V: 5472,1 мм³. Объем железы 12 188,64 мм³. Структура железы: неоднородная. В левой доле наблюдается участок пониженной эхогенности до 25–24 мм, несколько неоднородной структуры, в режиме ЦДК кровотока не определяется – узел левой доли? Заключение: признаки диффузных изменений ЩЖ по типу тиреоидита. Узел левой доли? Tirads-2-3.

Данные УЗИ ЩЖ от 25.10.2023. Размеры: толщина перешейка 4 мм. Правая доля – 16 × 17 × 41 мм, V: 5341,81 мм³. Левая доля – 15 × 16 × 39 мм, V: 4483,44 мм³. Объем железы 9825,25 мм³. В левой доле наблюдается участок несколько пониженной эхогенности до 20 мм, несколько неоднородной структуры, в режиме ЦДК кровотока не определяется – узел левой доли. Гипоэхогенные включения слева и справа до 2 мм. Заключение: признаки диффузно-очаговых изменений ЩЖ. Узел левой доли. Tirads-2. Отмечается положительная динамика в виде уменьшения объема ЩЖ.

Данные лабораторных исследований пациента представлены в *таблице*.

Временная шкала развития заболевания у пациента отображена на *рисунке*.

Исход

После назначения врачом-эндокринологом терапии бисопрололом и напроксеном у пациента наблюдалось улучшение состояния: жалобы постепенно регрессировали, температура тела нормализовалась, а лабораторные показатели – уровень СРБ, Т3 и Т4 – вернулись в пределы нормы. В настоящий момент Т. продолжает находиться под наблюдением эндокринолога.

Обсуждение

Актуальность приведенного клинического случая заключается в обнаружении в ходе объективного физикального обследования пациента с подозрением на ОРВИ признаков заболевания ЩЖ, которое по результатам дальнейших обследований оказалось проявлением ПТ.

В данном наблюдении пациент обратился к врачу из-за острых жалоб инфекционного характера, а именно повышенной температуры тела, слабости, потливости. Во время физикального обследования в области локализации ЩЖ у него была выявлена болезненность, послужившая основанием для проведения дополнительного обследования на предмет выявления заболевания ЩЖ. Важно отметить, что в клиническом анализе крови пациента отмечался лимфоцитоз, который обычно на фоне повышения температуры интерпретируется врачами как признак вирусной инфекции, что могло стать окончанием диагностического поиска.

УЗИ ЩЖ, лабораторные исследования крови с определением скорости оседания эритроцитов, уровня ТТГ, Т3 св., Т4 св. служат методами диагностики ПТ [1], однако назначение подобного комплек-

Таблица. Данные лабораторных исследований пациента Т.

Показатель	Дата					Норма
	26.07.2023	01.08.2023	11.08.2023	25.08.2023	22.10.2023	
	Показатели					
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	8,50	6,90	5,60	4,22	5,40	4–9
Эритроциты, × 10 ¹² /л	4,88	4,54	4,63	5,07	5,28	3,5–4,7
Гемоглобин, г/дл	14,20	13,60	13,10	14,30	15,80	12,5–16,3
Гематокрит, %	42,40	36,90	39,00	43,40	44,80	36,7–47,1
Средний объем эритроцита, фл	87,00	87,20	84,20	85,60	84,90	73,0–96,2
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	29,20	29,90	28,40	28,20	29,90	23,8–33,4
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/дл	33,50	34,30	33,70	32,90	35,20	32,5–36,3
Индекс анизоцитоза эритроцитов (RDW-CV), %	11,90	11,70	11,80	11,30	14,80	12,1–16,2
Индекс анизоцитоза эритроцитов (RDW-SD), фл	36,30	35,90	35,00	34,50	44,20	36,5–45,9
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	367	374	345	395	310	152–348
Тромбокрит (PCT), %	0,32	0,33	0,32	0,42	0,28	0,15–0,4
Средний объем тромбоцита, фл	8,7	8,9	9,4	10,7	8,9	7,4–11,4
Индекс анизоцитоза тромбоцитов (PDW), %	16,50	16,60	17,00	12,60	16,70	10,0–20,0
Нейтрофилы (общие), %	73,00	70,40	67,80	62,20	64,70	43,5–73,5
Нейтрофилы (общие), × 10 ⁹ /л	6,21	4,86	3,80	2,62	3,49	1,7–7,6
Палочкоядерные нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,0–6,0
Сегментоядерные нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	72,00	68,40	66,80	61,20	63,70	40,0–72,0
Моноциты, %	11,30	12,90	10,50	8,50	6,90	5,5–13,7
Моноциты, × 10 ⁹ /л	0,96	0,89	0,59	0,38	0,37	0,3–1,1
Базофилы, %	1,00	0,60	0,60	0,20	0,60	0,2–1,5
Базофилы, × 10 ⁹ /л	0,09	0,04	0,03	0,01	0,03	0,2–1,5
Лимфоциты, %	14,60	15,90	20,80	28,20	27,40	15,2–43,3
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	1,24	1,10	1,16	1,19	1,48	1,0–3,2
Эозинофилы, %	0,10	0,20	0,30	0,90	0,40	0,8–8,1
Эозинофилы, × 10 ⁹ /л	0,01	0,01	0,02	0,04	0,02	0–0,5
СОЭ, мм/ч	39	35	36	10	2	1–15
СРБ (ультрачувствительный), мг/л	71,53	н/д	17,65	2,14	0,78	0–5,0
Ферритин, мкг/л	Н/д	Н/д	Н/д	638,84	248	20,0–250,0
Железо, мкмоль/л	Н/д	Н/д	Н/д	24,68	22,02	11,6–31,3
АТ-ТГ, МЕ/мл	Н/д	<20,00	Н/д	Н/д	Н/д	0–40,0
Кальцитонин, пг/мл	Н/д	<2,00	Н/д	Н/д	Н/д	0–18,2
Т3 св., пмоль/л	Н/д	21,86	15,14	6,10	6,28	4,35–6,15
Т4 св., пмоль/л	52,05	67,83	53,45	15,70	10,50	7,5–21,1
АТ-ТПО, МЕ/мл	Н/д	1,70	Н/д	Н/д	Н/д	0–9,0
ТТГ, кМЕ/мл, мЕд/л	0,014	< 0,010	< 0,010	Н/д	3,886	0,4–4,0
АТ к рецепторам ТТГ, МЕ/л	Н/д	1,24	Н/д	Н/д	Н/д	<1,00

Примечание: АТ – антитела; АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину; АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; Н/д – нет данных; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; Т3 св. – трийодтиронин свободный; Т4 св. – тироксин свободный; ТТГ – тиреотропный гормон. На основании данных анамнеза, жалоб, объективного физического осмотра, результатов лабораторных, инструментальных исследований выставлен диагноз: подострый тиреоидит, фаза тиреотоксикоза.

са исследований требует обоснования и постановки предварительного диагноза.

Заключение

Высокая загруженность, ограниченность времени приема пациента может побудить врача первичного звена пойти по наиболее быстрому, привычному и профильному алгоритму диагностики без проведения пальпации ЩЖ. В данной клинической ситуации без выполнения этого метода установление правильного диагноза было бы крайне затруднительно.

Таким образом, описанный клинический случай наглядно демонстрирует важность проведения общепринятого полноценного физикального осмотра, в том числе исследования органов эндокринной системы врачом первичного звена.

Информированное согласие

От пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания – 25.10.2023).

Литература/References

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология (3-е изд.). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2025; 416 с. ISBN: 978-5-4235-0406-9; 978-5-4235-0378-9.
2. Fatourechhi V, Aniszewski JP, Fatourechhi GZE et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5): 2100–5. doi: 10.1210/jc.2002-021799.
3. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouee S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: Relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(3): 445–51. doi: 10.1111/cen.12816.
4. Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, Shimon I. Subacute thyroiditis: Clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30(8): 631–35. doi: 10.1007/BF03347442.
5. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремнинская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.: Медицинское информационное агентство (МИА). 2008; 751 с. ISBN: 978-5-8948-1673-9.
6. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С. с соавт. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)». *Проблемы эндокринологии.* 2021; 67(2): 57–83. doi: 10.14341/probl12747.
7. Hennessey J, Majety P. Acute and subacute, and Riedel's thyroiditis. 2022 Jul 25. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
8. Asban A, Dream S, Lindeman B. Is hyperthyroidism diagnosed and treated appropriately in the United States? *Adv Surg.* 2019; 53: 117–29. doi: 10.1016/j.yasu.2019.04.007
9. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003; 348(26): 2646–55. doi: 10.1056/NEJMra021194.
10. Nishihara E, Ohye H, Amino N et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med.* 2008; 47(8): 725–29. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0740.
11. Brancatella A, Ricci D, Viola N et al. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(7): dga276. doi: 10.1210/clinem/dgaa276.
12. Ando Y, Ono Y, Sano et al. Subacute thyroiditis after COVID-19: A literature review. *Am J Trop Med Hyg.* 2022; 107(5): 1074–82. doi: 10.4269/ajtmh.21-1223.
13. Саприна Т.В., Латыпова В.Н., Мусина Н.Н., Березкина И.С. Тиреоидиты: учебное пособие. Томск: СибГМУ. 2023; 76 с. Доступ: https://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3487/1/tut_ssmu-2023-13.pdf (дата обращения – 10.05.2025).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Карпенко Дмитрий Геннадьевич – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0002-1924-9514; e-mail: karpenko_dg@mail.ru

Врублевский Александр Николаевич – ассистент кафедры поликлинической терапии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0002-6854-4288; e-mail: wan1987@mail.ru

Махова Ульяна Владимировна – ассистент кафедры поликлинической терапии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0003-4874-8053; e-mail: maxoba@bk.ru

*Автор, ответственный за переписку.

Рукопись получена 23.10.2024. Рецензия получена 17.04.2025. Принята к публикации 25.04.2025.

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

Dmitry G. Karpenko – C. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Outpatient Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1924-9514; e-mail: karpenko_dg@mail.ru

Alexander N. Vrublevskiy – Assistant at the Department of Outpatient Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6854-4288; e-mail: wan1987@mail.ru

Uliana V. Makhova – Assistant at the Department of Outpatient Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4874-8053; e-mail: maxoba@bk.ru

*Corresponding author

Received: 23.10.2024. Revision Received: 17.04.2025 Accepted: 25.04.2025.



ENDO-CLUB360.RU

Профессиональный портал для врачей



Междисциплинарный подход к ведению пациентов с заболеваниями эндокринной системы

Расширение границ клинического мышления практикующих врачей (результаты исследований, гайдлайны, клинические разборы)



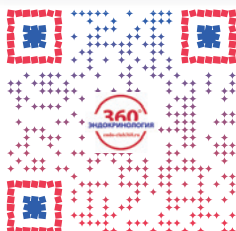
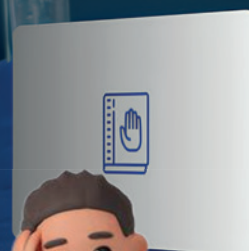
Главная О клубе Статьи
Клинизбор Полезные материалы Дайджесты Ин

Эндокринология

Онлайн-клуб



- Онлайн-конференции
- виртуальная библиотека
- дайджесты статей из ведущих зарубежных журналов
- межрегиональные консилиумы
- медицинские калькуляторы



Научный руководитель:

Татьяна Юльевна Демидова

д.м.н., профессор., заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет)

<https://endo-club360.ru/>

Реклама



Клинический случай использования системы закрытой петли в контроле сахарного диабета 1 типа

Теплова А.С.¹, Пархоменко А.Д.¹, Петросян К.А.²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
²ГБОУ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва

Актуальность проблемы сахарного диабета 1 типа (СД1) со временем не сдает позиций в силу особенностей течения заболевания, необходимости радикальной коррекции образа жизни, что приводит к снижению качества жизни пациентов, а также высокой вероятности ранней инвалидизации и смертности в молодом возрасте. Неудовлетворительный гликемический контроль при СД1 тесно взаимосвязан как с риском быстрого развития хронических осложнений, так и с вероятностью острых осложнений. Достижение оптимального гликемического контроля на инсулинотерапии требует частого контроля гликемии, детального понимания правил подсчета хлебных единиц (ХЕ), умения распознавать и купировать гипогликемии на ранних стадиях, а также способности адаптировать введение инсулина под различные жизненные ситуации. С появлением помповой инсулинотерапии часть этих факторов перестала доставлять неудобства пациентам, однако даже на помповой инсулинотерапии они по-прежнему нуждаются в частом контроле гликемии, самостоятельном введении болюсного инсулина с учетом ХЕ, а также в коррекции введения инсулина вручную при необходимости. Высокоперспективным в плане повышения качества жизни пациентов с СД1 является использование системы закрытой петли. Данный проект представляет собой подобию функционирования здоровой поджелудочной железы. Целью его является поддержание нормогликемии или уровня глюкозы крови в безопасном заданном диапазоне посредством автоматической регуляции базальной и болюсной скорости секреции инсулина с помощью помпы. Регулирование подачи инсулина помпой осуществляется в соответствии с показаниями системы непрерывного мониторинга глюкозы. В статье представлен клинический случай использования этой системы пациентом с СД1.

Ключевые слова: искусственная поджелудочная железа; система закрытой петли, сахарный диабет 1 типа, непрерывный мониторинг глюкозы, инсулиновая помпа.

Для цитирования: Теплова А.С., Пархоменко А.Д., Петросян К.А. Клинический случай использования системы закрытой петли в контроле сахарного диабета 1 типа. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 82–88. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-11



A clinical case of the use of a closed loop system in the treatment of type 1 diabetes mellitus

Teplova A.S.¹, Parkhomenko A.D.¹, Petrosyan K.A.²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
²State Clinical Hospital named after V.P. Demikhov, Moscow, Russia

The urgency of the problem of type 1 diabetes mellitus (T1DM) does not lose ground over time due to the peculiarities of the course of the disease, the need for radical lifestyle correction, which leads to a decrease in the quality of life of patients, as well as a high probability of early disability and mortality of patients at a young age. Unsatisfactory glycemic control in T1DM is closely interrelated with both the risk of rapid development of chronic complications and the likelihood of acute complications. Achieving optimal glycemic control during insulin therapy requires frequent monitoring of glycemia, a detailed understanding of the rules for counting bread units, the ability to recognize and stop hypoglycemia at early stages, as well as the ability to adapt the administration of insulin to various life situations. With the advent of pump insulin therapy, some of these factors stopped to cause inconvenience to patients, however, even with pump insulin therapy, patients still need frequent monitoring of glycemia, self-administration of bolus insulin with counting bread units, as well as correction of insulin administration manually if necessary. The use of a closed loop system is highly promising in terms of improving the quality of life of patients with T1DM. This project is a semblance of a healthy pancreas. The goal is to maintain normoglycemia or blood glucose levels in a set range by automatically adjusting the basal and bolus insulin secretion rates using a pump. The adjustment of insulin secretion by the pump is carried out in accordance with the indications of the continuous glucose monitoring system. We present a clinical case of using this system by a patient with T1DM.

Key words: artificial pancreas, closed loop system, type 1 diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, insulin pump.

For citation: Teplova A.S., Parkhomenko A.D., Petrosyan K.A. A clinical case of the use of a closed loop system in the treatment of type 1 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 82–88. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-11

Введение

Патогенез сахарного диабета 1 типа (СД1) подразумевает необходимость в пожизненной инсулинотерапии, что требует понимания пациентом основ своего заболевания, принципов расчета и правил введения инсулина, умения своевременно купировать острые осложнения. Помповая инсулинотерапия в ряде исследований признается более эффективным средством в достижении оптимального гликемического контроля по сравнению с режимом многократных инъекций инсулина [1], однако ее применение не решает проблем, связанных с необходимостью постоянного контроля гликемии, коррекции базальной скорости введения инсулина, настроек введения болюсного инсулина вручную. Также имеются данные о том, что при отсутствии должного обучения по использованию инсулиновой помпы успешность гликемического контроля у пациентов не отличается от таковой у больных, получающих базис-болюсную инсулинотерапию [2].

В последние десятилетия активно изучаются перспективы применения систем закрытой петли, которая также может иметь названия «система замкнутого контура» и «система искусственной поджелудочной железы». Цель существования таких систем – поддержание гликемии в установленном диапазоне или диапазоне нормальных значений с максимальным исключением человеческого фактора из цепочки управления диабетом. Принцип работы системы закрытой петли заключается в том, что информация от устройства непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) с помощью радио- или bluetooth-сигнала поступает на процессор со встроенным алгоритмом обработки информации, сопоставляющим уровень глюкозы, активного инсулина в крови, количество употребленных хлебных единиц (ХЕ). На основании этих данных выдается команда инсулиновой помпе о необходимости введения дополнительной дозы инсулина (как изменения базальных настроек, так и подачи дополнительного болюса) или о прекращении его подачи. Система закрытой петли была выведена на рынок РФ компанией Medtronic (регистрационное удостоверение от 16 мая 2022 г. № РЗН 2022/17160), однако на сегодняшний день ее практическое использование ограничено [3].

История создания системы закрытой петли берет свое начало с 1960-х гг., когда Арнольд Кадиш (Arnold Kadish) изобрел механизм, состоящий из устройства для автоматического мониторинга глюкозы венозной крови через установленный катетер, а также двух инфузионных помп для внутривенного введения инсулина и глюкагона/глюкозы. Если уровень глюкозы пациента находился в пределах целевого диапазона, подача инсулина и глюкагона/глюкозы отключалась. При повышении уровня глюкозы начиналось введение инсулина, при снижении оно прекращалось, и запускалось введение глюкагона/глюкагона [4]. Первые системы, получившие название искусственной поджелудочной железы, появились в начале 1970-х гг. Они

имели схожую конфигурацию с изобретением Кадиша, однако в контроле внутривенной подачи инсулина или глюкозы, а также в расчете дозировки уже принимал участие специальный алгоритм [5]. Первые подобные устройства состояли из больших по размеру аппаратов, были громоздкими и препятствовали свободному перемещению пациента. Кроме того, требовался постоянный венозный доступ через катетеры. Эти ограничения послужили предпосылкой к созданию в 1980-х гг. первой портативной системы закрытой петли, в которой помпа для подачи инсулина или глюкагона весила около 400 г. Еще одним отличием от более ранних систем стал мониторинг глюкозы с помощью устройства, расположенного подкожно [6].

В настоящее время все большую популярность в интернете набирает движение пациентов WeAreNotWaiting, создание которого продиктовано самостоятельной мотивацией пациентов с СД1 «сделай сам» (англ. DIY – do it yourself) [7]. Алгоритмы OpenAPS и AndroidAPS могут рассчитывать базальную скорость подачи инсулина (с учетом показаний мониторинга глюкозы, данных об активном инсулине и активной углеводной нагрузке). Также алгоритмы OpenAPS и AndroidAPS рассчитывают дозы болюсного инсулина (с учетом вышеперечисленных данных и вводимых пациентом данных о количестве ХЕ при предстоящем приеме пищи) и так называемый самоболюс – автоматическое болюсное введение инсулина при гипергликемии. Несмотря на минимизацию человеческого фактора в функционировании этой системы, обеспечение полной автоматизации контроля углеводного обмена не является возможным. Это объясняется особенностями фармакодинамики существующих на настоящий момент препаратов инсулина ультракороткого действия, которым требуется определенный промежуток времени с момента введения до реализации эффекта, в отличие от эндогенного инсулина поджелудочной железы, чей эффект реализуется сразу же после экскреции. Помимо этого, препятствием к полной автоматизации процесса является небольшое несоответствие во времени между изменением уровня глюкозы крови и его определением в межклеточной жидкости системой НМГ; это приводит к тому, что данные о повышении уровня гликемии поступают в систему уже при ее высоких значениях. При этом чрезвычайно важно иметь понимание того, что количество употребляемых углеводов пациент должен вводить в систему вручную, в связи с чем ему необходимо четкое владение навыками подсчета ХЕ или оценки количества углеводов в употребляемой пище. Несмотря на точность расчета доз инсулина при использовании систем с замкнутым контуром, несоответствие гликемии целевому диапазону может наблюдаться при ошибках подсчета ХЕ и неправильном введении данных, а также в том случае, когда болюсный инсулин введен отсроченно или, наоборот, заблаговременно при употреблении легкоусвояемых углеводов [8].

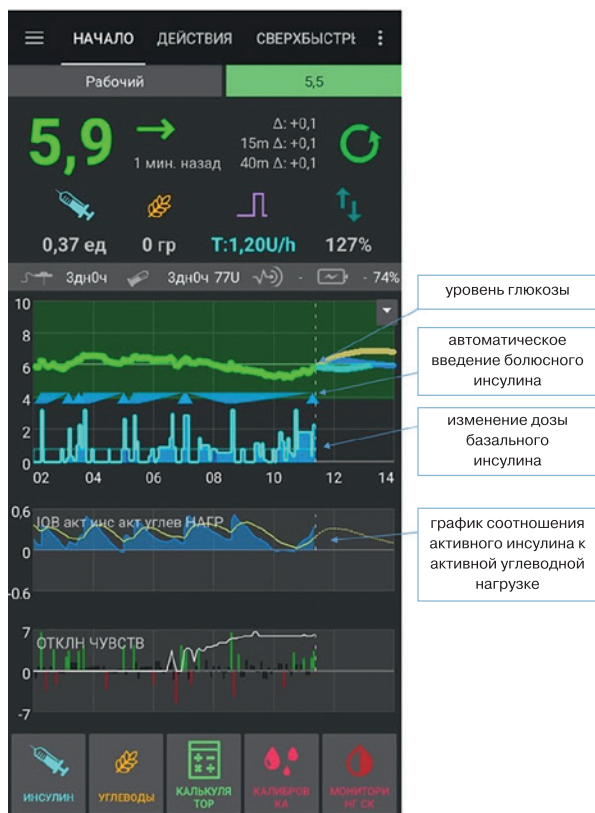


Рисунок 1. Показатели приложения AndroidAPS, демонстрирующие автоматическую коррекцию подачи инсулина системой закрытой петли

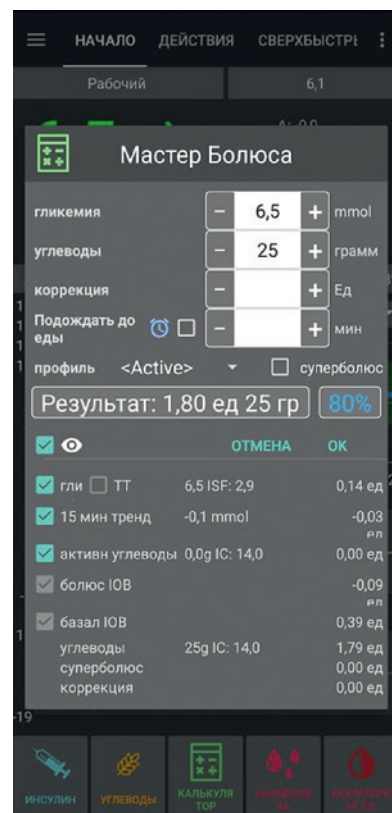


Рисунок 2. Пример введения данных для расчета болюсной дозы инсулина при приеме пищи

На *рисунке 1* показан стандартный экран AndroidAPS, где наглядно отображаются основные показатели работы системы закрытой петли: уровень глюкозы, изменения дозы базального инсулина и самостоятельное введение системой болюсного инсулина за ночной период времени, когда пациент не принимал пищу и не вносил изменений вручную. В течение всего времени наблюдения уровень гликемии поддерживался приблизительно на уровне 6 ммоль/л. Таким образом, при должном обучении пациента создается возможность создания идеальных настроек системы закрытой петли, обеспечивающих выполнение основной цели ее использования – поддержания уровня глюкозы в пределах заданного диапазона или целевых значений.

На *рисунке 2* изображено окно для ввода данных приложения AndroidAPS, аналогичное помощнику болюса в инсулиновой помпе. На основании введенных данных алгоритм рассчитывает необходимую дозировку инсулина и осуществляет его введение. Таким образом, успешность коррекции гликемии в данной ситуации зависит от правильности расчета пациентом количества ХЕ, а также от времени, прошедшего с момента начала введения инсулина до приема пищи.

Рисунок 3 содержит изображение экрана AndroidAPS, данные которого демонстрируют введение болюсного инсулина пациентом вручную и повышение гликемии в результате последующего приема пищи. Несмотря на правильность расчета ХЕ и соответствен-

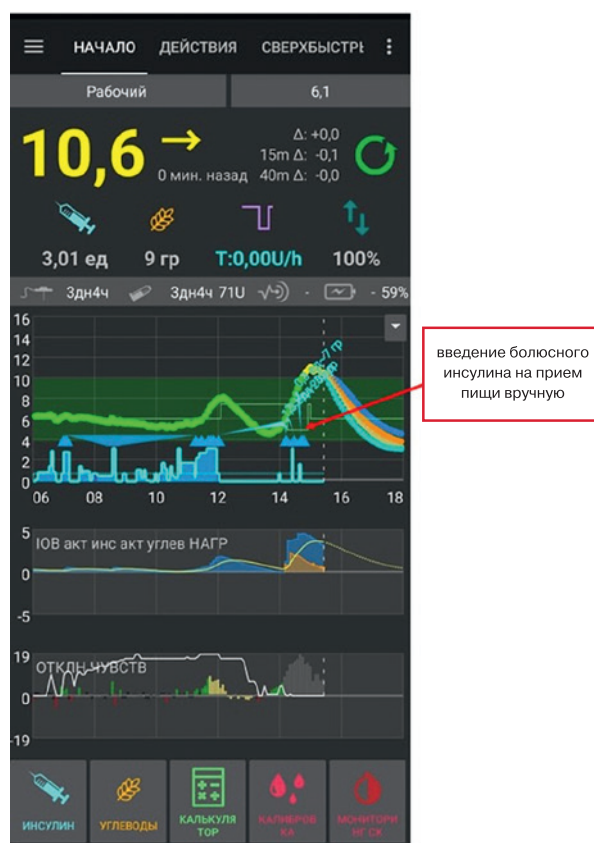
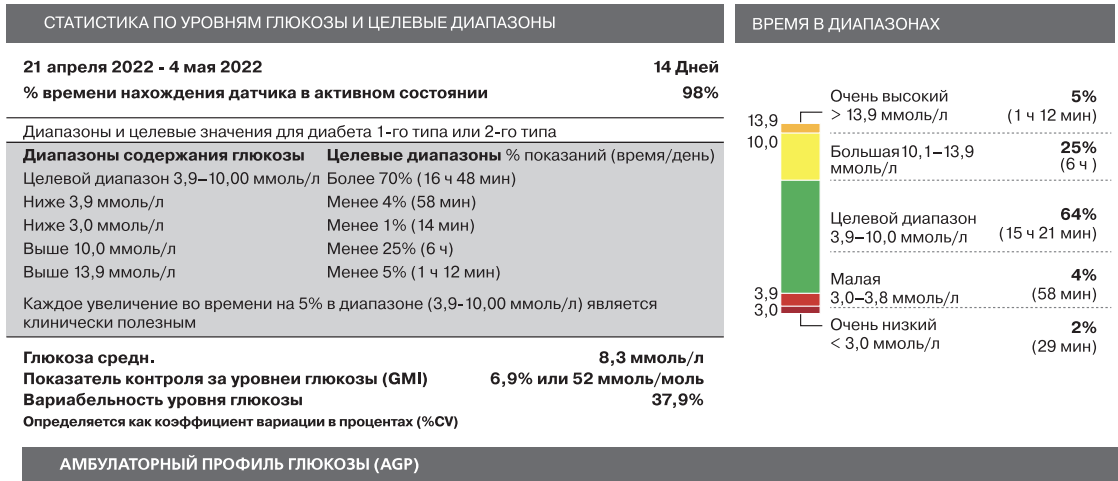


Рисунок 3. Показатели приложения AndroidAPS, демонстрирующие введение болюсного инсулина при приеме пищи

Отчет AGP

LibreView



АМБУЛАТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ ГЛЮКОЗЫ (AGP)

AGP представляет собой сводные данные по значениям содержания глюкозы за отчетный период, при этом медиана (50%) и другие процентилю показаны таким образом, как будто они были определены в течение одного дня.

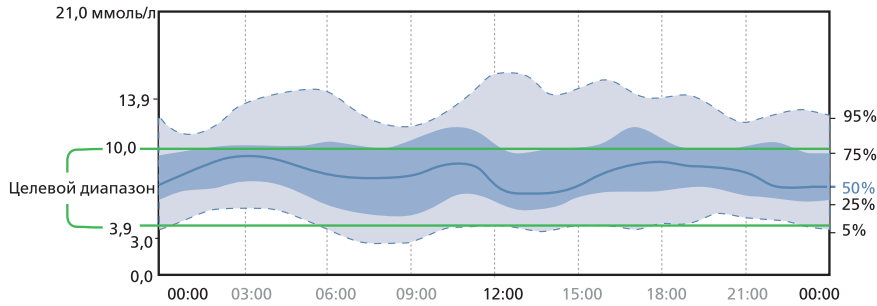


Рисунок 4. Основные показатели гликемии у наблюдавшегося пациента за 14 дней использования системы флеш-мониторинга FreeStyle Libre (Abbott)

но дозировки болюсного инсулина, уровень глюкозы после приема пищи превышал целевые значения. Причиной несоответствия показателей гликемии целевым значениям в данной ситуации стал тот факт, что введение болюсного инсулина было начато непосредственно перед приемом пищи, при этом не был выдержан необходимый временной интервал для полного введения болюсного инсулина.

Ниже представлено клиническое наблюдение пациента со стажем СД1 26 лет, активно использующего систему закрытой петли.

Описание клинического случая

Пациент А., 51 год, с диагностированным в 1997 г. СД1 находится на помповой инсулинотерапии с 2012 г. В апреле 2022 г. он был планово госпитализирован в эндокринологическое отделение ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы» с целью обследования и коррекции терапии. К этому времени пациент в течение нескольких лет использовал систему закрытой петли. Отмечались колебания гликемии от 2,5 до 15 ммоль/л. На момент наблюдения уровень гликированного гемоглобина, определенный лабораторно, составил 6,8%.

Имеются данные флеш-мониторинга глюкозы (система FreeStyle Libre, Abbott) за 14 дней ношения

датчика в период наблюдения пациента (рис. 4). Общее количество данных соответствует цели – 98% времени нахождения датчика в активном состоянии. Сканирования проводились часто как в дневное, так и ночное время (с 22:00).

Время нахождения в целевом диапазоне (был применен стандартный целевой диапазон 3,9–10,0 ммоль/л, рекомендованный Консенсусом по времени в целевом диапазоне [9]) составило 64%, что хоть и приближено к рекомендованным значениям (>70%), но все же не соответствует им.

На протяжении всего периода наблюдения у пациента было зарегистрировано 15 гипогликемических событий общей длительностью 86 мин. различной степени тяжести (рис. 5). Гипогликемия преимущественно

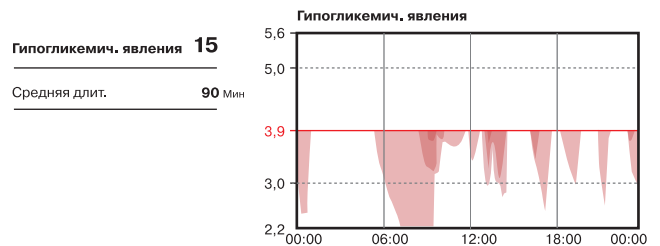


Рисунок 5. Характеристика гипогликемических событий у наблюдавшегося пациента за период оценки данных

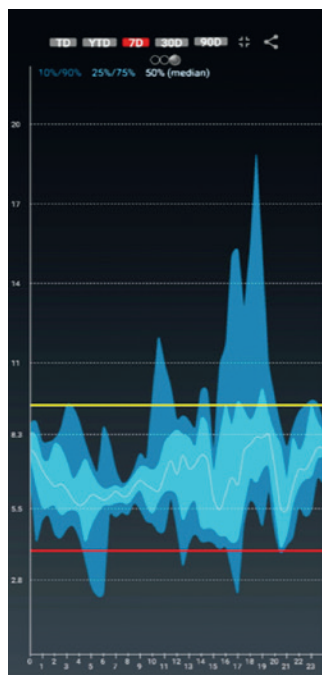


Рисунок 6. Суточные колебания гликемии у наблюдавшегося пациента за 7 дней (AndroidAPS)

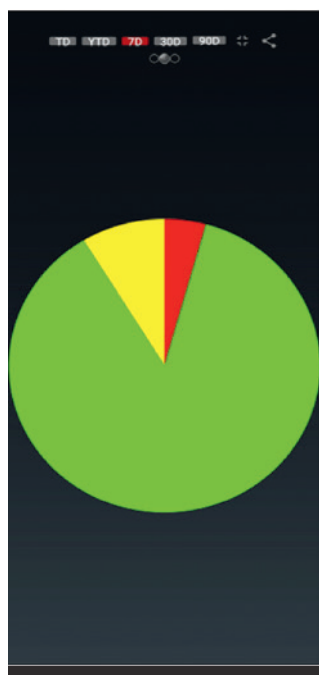


Рисунок 7. Соответствие гликемии целевому диапазону у наблюдавшегося пациента за 7 дней

возникала в утреннее время с 05:00 до 08:00, а также была зафиксирована в течение дневного и вечернего времени, совпадающего с часами бодрствования, что предположительно было связано с неточностями настроек системы, периодически неверным определением количества ХЕ или несвоевременным введением данных.

Вариабельность уровня глюкозы составила 37,9%, что говорило об отсутствии стабильности гликемии в течение суток. Диапазон IQR был широким преимущественно в утренние часы, IDR был увеличен также в основном в утреннее и вечернее время, что могло объясняться особенностями образа жизни и питания пациента. При оценке медианы отмечалась нестабильность показателей гликемии: несмотря на то что большинство показателей медианы находились ближе к середине целевого диапазона, в ночные, утренние и вечерние часы она приближалась к верхней границе диапазона.

В целом оценка данных была адекватна в силу качества сбора данных, однако отсутствовали сведения о приемах пищи и введении инсулина, что также затрудняет оценку причин дисгликемии. У пациента отмечалась постоянная гипергликемия в течение дня, в ночное время, что обуславливает смещение диапазона гликемии в сторону высоких (34%) и очень высоких значений (9%). Кроме того, необходимо принять во внимание высокую вариабельность гликемии в течение дня. Пациенту было рекомендовано уделить внимание правильному подсчету углеводов и своевременному введению данных в систему закрытой петли.

Повторно пациент предоставил данные об уровне глюкозы в октябре 2023 г. (рис. 6, 7). Применялось

приложение AndroidAPS, для анализа был использован промежуток времени в 7 дней.

Уровень глюкозы соответствовал целевому диапазону – 87% всей продолжительности оцениваемого периода. Гликемия превышала целевой диапазон 9% времени и находилась ниже рекомендуемых значений 4% времени (см. рис. 3). Средний уровень глюкозы крови составил 6,83 ммоль/л, расчетный показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) – 5,9%. При этом уровень HbA1c пациента, который был оценен в один из дней, соответствующий периоду, приведенному на графике, равнялся 6,0%.

Обсуждение

Очевидно, что показатели в первом и втором случае наблюдения не вполне сопоставимы ввиду того, что во втором случае использовался семидневный период наблюдения, которого недостаточно для достоверной статистической оценки данных. Тем не менее оба приведенных примера демонстрируют использование системы закрытой петли у одного и того же пациента в разные временные промежутки. Таким образом, можно сделать вывод о том, что эта технология, хоть и значительно облегчает управление гликемией для пациентов с СД1, получающих непрерывную инфузию инсулина, однако не всегда обеспечивает оптимальные показатели глюкозы.

Также обращает на себя внимание тот факт, что на момент наблюдения в 2022 г. лабораторный показатель HbA1c пациента соответствовал целевым значениям (6,8%), однако при этом данные амбулаторного гликемического профиля нельзя считать удовлетворительными. Это несоответствие подчеркивает необходимость регулярной оценки НМГ или флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ) у пациентов с диабетом в дополнение к контролю HbA1c. В то же время расчетный HbA1c в обоих приведенных случаях приблизительно равнялся лабораторно определенным его значениям (6,9 и 6,8% в первом случае и 5,9 и 6,0% во втором), что говорит об относительной точности показателя GMI (Glucose management indicator).

Данные современной литературы подчеркивают важность оценки как HbA1c, так и GMI. GMI является своеобразным посредником между результатами лабораторной оценки гликемического статуса пациента и данными НМГ или ФМГ, позволяя соотнести сведения о средних показателях глюкозы с гликемической вариабельностью. В связи с тем что показатель GMI оценивается за меньший период, чем HbA1c, появляется возможность проследить краткосрочную динамику гликемии при коррекции терапии [10].

Применение системы закрытой петли активно изучается как в отечественной, так и в мировой

ЭНЦ 100 | ПИМУ | Казанский ГМУ | РНИМУ им. Н.И. Пирогова

BEST 2025

ВСЕРОССИЙСКАЯ
СТУДЕНЧЕСКАЯ
ОЛИМПИАДА
ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ

25.10

Чарльз Бест,
студент медицинского университета (Торонто),
впервые получивший инсулин. Его открытие позволило
в 1922 году начать применение инсулина в клинической практике.

КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛ ФГБОУ ВО «ПИМУ»,
Г. НИЖНИЙ НОВГОРОД,
ПР-Т ГАГАРИНА, Д. 68

Реклама

литературе. В исследовании А.Р. Волковой с соавт. оценивалась эффективность систем закрытой петли у пациентов в возрасте от 3 до 54 лет. Участники, страдающие СД1, использовали в составе закрытой петли один из трех алгоритмов DIYAPS: Loop, OpenAPS и AndroidAPS (почти в половине случаев). Наблюдалась положительная динамика уровня HbA1c, изменение которого составило $-0,5 \pm 0,93\%$ ($p=0,01$). У части пациентов (13,6%) уровень HbA1c не изменился, однако частота легких и тяжелых гипогликемий также оказалась ниже – на 27%. Среди участников исследования 90% отметили, что меньше беспокоятся о нарушениях гликемии в ночное время, 56% – в дневное время, 57% указали на снижение количества времени, которое у них уходит на контроль гликемии [11]. Эти данные согласуются с преимуществами систем закрытой петли, установленными в метаанализе E. Vekic и др., в котором было продемонстрировано значительное снижение времени пребывания гликемии пациентов выше и ниже целевого диапазона [12]. Другое исследование эффективности системы закрытой петли показало, что использование системы в течение 3 месяцев привело к снижению числа эпизодов как гипо-, так и гипергликемии и к уменьшению вариабельности гликемии по сравнению с исходными данными. В течение этого исследования у наблюдавшихся пациентов также произошло снижение уровня HbA1c от исходных 7,4% до 6,9%, а процент находившихся в пределах целевого диапазона значений уровня сахара крови

по данным непрерывного мониторинга вырос с 66,7 (исходно) до 72,2%. В ходе исследования не было зафиксировано случаев серьезных нежелательных явлений, диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии, что тоже представляется крайне важным [13].

Заключение

Проанализированные выше данные позволяют сделать вывод о том, что применение помповой инсулинотерапии в рамках системы замкнутой петли в некоторой степени улучшает качество жизни пациента посредством максимально возможной автоматизации процесса управления углеводным обменом. Однако для работы системы закрытой инсулиновой петли необходимы знания программы школы диабета, понимание правил введения инсулина, принципов подсчета ХЕ и готовность пациента применять систему ХЕ на практике. Не менее важной является возможность оценивать с помощью НМГ время в целевом диапазоне, расчетный HbA1c, вариабельность гликемии и другие параметры амбулаторного гликемического профиля. При обучении пациента ежедневной оценке этих показателей, а также необходимым навыкам применения системы закрытой петли открываются широкие возможности для моментальной коррекции инсулинотерапии на основании вовлеченности больного с СД в процесс управления своим заболеванием.

Литература/References

1. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363(4): 311–20. doi: 10.1056/NEJMoa1002853.
2. Волкова А.Р., Черная М.Е., Лискер А.В. с соавт. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 1 на разных видах инсулинотерапии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019; 8(3): 38–43. doi: 10.24411/2304-9529-2019-13004.
3. Ware J, Boughton CK, Allen JM et al; DAN05 Consortium. Cambridge hybrid closed-loop algorithm in children and adolescents with type 1 diabetes: A multicentre 6-month randomised controlled trial. *Lancet Digit Health*. 2022; 4(4): e245–e255. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00020-6.
4. Kadish AH. Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1963; 9: 363–67.
5. Fogt EJ, Dodd LM, Jenning EM, Clemens AH. Development and evaluation of a glucose analyzer for a glucose controlled insulin infusion system (Biostator). *Clin Chem*. 1978; 24(8): 1366–72. doi: 10.1093/clinchem/24.8.1366.
6. Shichiri M, Kawamori R, Hakui N, Yamasaki Y, Abe H. Closed-loop glycaemic control with a wearable artificial endocrine pancreas. Variations in daily insulin requirements to glycaemic response. *Diabetes*. 1984; 33(12): 1200–2. doi: 10.2337/diab.33.12.1200.
7. Gupta A. Current diabetes technology: striving for the artificial pancreas. *BMJ Open*. 2019; 9(6): e027856. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027856.
8. FDA News Release 12-20-2016: FDA expands indication for continuous glucose monitoring system, first to replace fingerstick testing for diabetes treatment decision. URL: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm534056.htm> (date of access – 21.01.2025).
9. Danne T, Nimri R, Battelino T et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40(12): 1631–40. doi: 10.2337/dc17-1600.
10. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL et al. Glucose management indicator (GMI): A new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2018; 41(11): 2275–80. doi: 10.2337/dc18-1581.
11. Волкова А.Р., Черная М.Е., Лискер А.В., Власова К.А. Анализ опыта применения инсулинотерапии методом закрытой петли у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в России. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020; 9(1): 35–41. doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-35-41.
12. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018; 361: k1310. doi: 10.1136/bmj.k1310
13. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(18): 1707–17. doi: 10.1056/NEJMoa1907863.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Теплова Анна Сергеевна – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina@mail.ru

Пархоменко Александр Дмитриевич – к.м.н., врач-эндокринолог. E-mail: parchomenko@inbox.ru

Петросян Карина Аркадьевна – врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ». ORCID: 0000-0002-1103-114X; e-mail: dr_kapetrosyan@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку.

Рукопись получена 21.01.2025. Рецензия получена 27.02.2025. Принято к печати 16.03.2025.

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

*Anna S. Teplova – Assistant at the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina@mail.ru

Alexander D. Parkhomenko –C. Sci. (Med.), endocrinologist. E-mail: parchomenko@inbox.ru

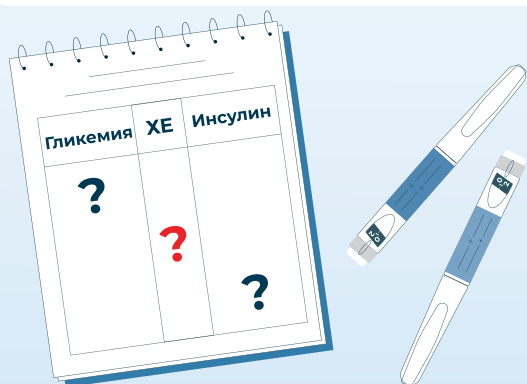
Karina A. Petrosyan – endocrinologist at City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1103-114X; e-mail: dr_kapetrosyan@mail.ru

*Corresponding author

Received: 21.01.2025. Revision Received: 27.02.2025. Accepted: 16.03.2025.

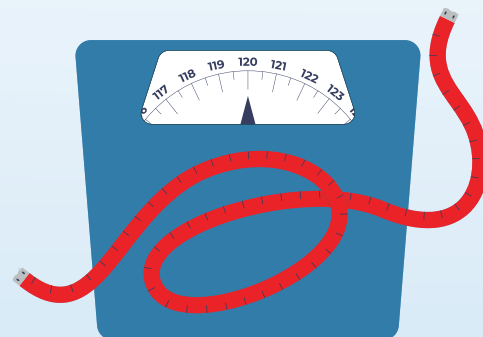
В каких случаях может быть рекомендована деинтенсификация сложных режимов инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа¹?

Несоблюдение режима и, как следствие, плохой контроль гликемии



Упрощение терапии может способствовать повышению приверженности к лечению и улучшению клинических результатов.

Ожирение и набор массы тела



Деинтенсификация терапии может улучшать контроль массы тела и качество жизни.

Наличие тяжелых коморбидных заболеваний, которые повышают риск гипогликемии:



Упрощение терапии может снизить риск гипогликемии и полипрагмазии.

Тяжелые или частые эпизоды гипогликемии



Деинтенсификация терапии может улучшать профиль безопасности терапии и качество жизни пациентов.

Деинтенсификация возможна на всех этапах инсулинотерапии СД2!



* ХБП 4-й и 5-й стадии, прогрессирующая диабетическая ретинопатия/слепота и тяжелая вегетативная нейропатия. **Прогрессирующая ИБС, ЗПА, ППА, инсульт. ЗПА — заболевания периферических артерий; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ППА — поражение периферических артерий; СД — сахарный диабет; ХЕ — хлебные единицы; ХБП — хроническая болезнь почек.
1. Jude E. B., Malecki M. T., Gomez Huelgas R. et al. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2022; 13 (4): 619-634. doi:10.1007/s13300-022-01222-2

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

АО «Санофи Россия». Адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00. Номер одобрения: MAT-RU-2501771-1.0-05.2025 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, ГСН – госпитализация по причине сердечной недостаточности.

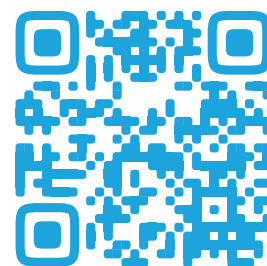
* Имеются в виду результаты исследования DECLARE-TIMI 58, в котором дапаглифлозин показал снижение риска сердечно-сосудистой смерти или ГСН в широкой популяции пациентов с СД2 и ≥2 дополнительными факторами СС-риска или с диагностированным ССЗ, а также снижение HbA1c^{1,2}.

** 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. Mosenzon O et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617.
3. Общая характеристика лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытие пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(005264)-(ПФ-РУ) от 22.04.2024 https://astrazeneca.ru/api/media/%D0%9E%D0%A5%D0%98%D0%9F_%D0%A4%D0%BE%D1%80%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%B0_%D0%BE%D1%82_22.04.2024_fcwjen.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 «АстраЗенка Фармасьюткалз»
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОЮ», 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)