

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

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ГАСТРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

2025 / Том 6 / № 3



ЛИКВАТИРОЛ®

жидкая форма
левотироксина натрия¹

шаг 2 мкг¹

Максимальная точность
и стабильный контроль
гипотиреоза^{1-4,*}



* Согласно данным ГРЛС (<https://grls.rosminzdrav.ru/>) и инструкциям по медицинскому применению препаратов с МНН «Левотироксин натрия» по состоянию на 29.03.2024 года препарат «Ликватирол®» позволяет осуществлять дозировку с наименьшим шагом (2 мкг действующего вещества) за счет жидкой формы
1. ОХЛП Ликватирол®. ЛП-№004762-(Р)-RU. <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=63a43b42fb44f154421a2837&codeId=PM.M.01> (дата обращения 18.03.2024) 2. Negro R, Valcav R, Agrimi D, Toulis KA. Levothyroxine liquid solution versus tablet for replacement treatment in hypothyroid patients. Endocr Pract. 2014 Sep;20(9):901-6. doi: 10.4158/EP13378.OR. PMID: 24793916. 3. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, Gandossi E, Agosti B, Castellano M. Thyroid hormonal profile in elderly patients treated with two different levothyroxine formulations: a single institute survey. Eur Geriatr Med (2014) 5:382-5. doi: 10.1016/j.eurger.2014.09.006 4: Seng Yue C., Scarsi C. et al. Proton Pump Inhibitors Do Not Affect the Bioavailability of a Novel Liquid Formulation of Levothyroxine. Endocr Pract. 2024 Jun; 30 (6): 513-520.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
На правах рекламы. Дата выпуска: апрель 2025. POS-20270423-0783

 **NIZHPHARM**
GROUP

АО «Нижфарм», 603105, РФ,
г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13.
www.nizhpharm.ru

Для просмотра инструкции
по применению
отсканируйте QR код



FOCUS Эндокринология

научно-практический журнал

2025 / том 6 / № 3

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)
Рег. номер: ли № 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: 30.10.2025

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)

Бардыкова 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), 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

Лорянская 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

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

Машцелишивили 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 «Печебно-
реабилитационный центр» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1699-0881

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

Ойнаткинова Ольга Шонкорова, 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

Ряжкина 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» (Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-2645-2729

Суллотова 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 Омариеvna, 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 / № 3

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

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

Antonina V. Starodubova, D. Sci. (Med.), 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. Shamhalova, 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

Эффективность и безопасность дулаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением
Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С., Короткова Т.Н.
6

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями: фокус на эффективность и безопасность тирзепатида
Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.
12

Применение метода комплексной антропометрии в лечении и профилактике алиментарно-зависимых заболеваний
Бурляева Е.А., Выборная К.В., Елизарова Е.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А., Белаковский М.С.
24

Сахарный диабет и печень: неочевидные аспекты
Буеверов А.О., Буеверова Е.Л.
41

Новые грани мультиорганной эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы-4
Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.
47

Проблема гипотиреоза сегодня: актуальные задачи и решения
Бирюкова Е.В., Платонова Н.М., Шинкин М.В.
59

Эффекты препаратов инкретинового ряда в отношении контроля гликемии и массы тела
Левицкая А.Н., Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г.
67

Влияние курения на кишечную микробиоту: от патогенеза к современным подходам снижения рисков
Демидова Т.Ю., Маярбиева Т.Т., Баирова В.Э.
77

Модификация микробиома кишечника на фоне применения метформина и других сахароснижающих препаратов
Лобанова К.Г., Теплова А.С., Титова В.В.
86

Гипотиреоз и беременность: диагностические и терапевтические дилеммы в современных алгоритмах ведения
Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Багилова А.Р.
96

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Рецидивирующая злокачественная феохромоцитома у пациента с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2а типа: клинический случай
Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш., Черная М.Е., Лискер А.В., Остроухова Е.Н., Орловская А.Д.
104

Пациент с сахарным диабетом на фоне хронического панкреатита: некоторые особенности диагностики и лечения
Луговая Л.А., Занозина О.В., Некрасова Т.А., Большова У.Р., Алексеев Е.А.
110

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes and obesity

Gusenbekova D.G., Ametov A.S., Korotkova T.N.

6

LITERATURE REVIEW

New horizons in the management of metabolic diseases:

Focus on the efficacy and safety of tirzepatide

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya.

12

Application of the method of complex anthropometry in the treatment and prevention of alimentary-dependent diseases

Burlyanova E.A., Vibornaya K.V., Elizarova E.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A., Belakovskiy M.S.

24

Diabetes mellitus and liver: Non-obvious aspects

Bueverov A.O., Bueverova E.L.

41

New facets of the multiorgan effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya.

47

The problem of hypothyroidism today: Current challenges and solutions

Biryukova E.V., Platonova N.M., Shinkin M.V.

59

Effects of incretin drugs on glycemic control and body weight

Levitskaya A.N., Demidova T.Yu., Lobanova K.G.

67

The impact of smoking on the intestinal microbiota: From pathogenesis to modern approaches to risk reduction

Demidova T.Yu., Mayarbieva T.T., Bairova V.E.

77

Modification of the gut microbiome in response to metformin and other antidiabetic drugs

Lobanova K.G., Teplova A.S., Titova V.V.

86

Hypothyroidism and pregnancy: Diagnostic and therapeutic dilemmas in modern management algorithms

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

96

CLINICAL CASE

Recurrent malignant pheochromocytoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 2a syndrome: A clinical case

Volkova A.R., Khalimov Yu.Sh., Chernaya M.E., Lisker A.V., Ostroukhova E.N., Orlovskaya A.D.

104

Patient with diabetes mellitus in the context of chronic pancreatitis: Some features of diagnosis and treatment

Lugovaya L.A., Zanozina O.V., Nekrasova T.A., Bolshova U.R., Alekseev E.A.

110

Слово главного редактора

Уважаемые коллеги, дорогие читатели!



Представляем вашему вниманию очередной выпуск нашего научно-практического журнала, который посвящен гастроэндокринологическому направлению современной медицины. Сегодня на пересечении эндокринологии и гастроэнтерологии формируются новые представления о патогенезе многих хронических заболеваний, открываются уникальные возможности для их диагностики и, что особенно важно, для разработки эффективных терапевтических стратегий.

В настоящем номере вы узнаете много интересного об инкрементированной терапии, представленной как инъекционными, так и таблетированными препаратами. Мы поговорим о новых гранях эффективности, долгосрочных результатах терапии, новых перспективах применения, разберем вопросы безопасности. Особый акцент будет сделан на вес-снижающем эффекте семаглуттида и тирзепатида, который меняет стратегию лечения ожирения, а также управления метаболическими и органными нарушениями.

Большой раздел собранной нами информации позволит нашим читателям погрузиться в передовые достижения в мире эндокринологии, откроет новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями, акцентируя внимание на новых мишениях воздействия. Разберем неочевидные, но крайне важные аспекты взаимосвязи нарушений функции печени с развитием гипергликемии, сердечно-сосудистыми заболеваниями, раскроем механизмы модификации микробиома кишечника на фоне применения современных сахароснижающих препаратов. Осветим интересные факты о влиянии курения на кишечную микробиоту. Вам будет интересно познакомиться с лечением алиментарно-зависимых заболеваний с учетом комплексной антропометрии и системного подхода к ведению пациентов.

Несколько обзорных работ будет посвящено сложной проблеме гипотиреоза, специфическим аспектам медикаментозной терапии в условиях беременности и не только. Кроме того, вашему вниманию будут предложены уникальные практические наблюдения, касающиеся проблемы рецидивирующей злокачественной феохромоцитомы у пациента с синдромом МЭН 2а, особенностей ведения пациента с СД на фоне хронического панкреатита.

Надеемся, что этот выпуск станет источником вдохновения для новых научных изысканий и практических решений, будет полезен для вашей практической деятельности.

*С уважением,
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

Эффективность и безопасность дулаглуттида у пациентов сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Гусенбекова Д.Г.¹, Аметов А.С.¹, Короткова Т.Н.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва

Цель. Оценить влияние дулаглуттида на маркеры метаболизма и состав тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением.

Материал и методы. Проведено рандомизированное интервенционное исследование. Основную группу составили 57 человек с СД2 и ожирением различной степени выраженности, которым к терапии метформином был добавлен дулаглуттид 1,5 мг 1 раз в неделю. В группу контроля вошли 53 пациента на монотерапии метформином в дозе 1,5–2,0 в сутки. Всем пациентам исходно и через год терапии проводилось обследование, включавшее оценку показателей гликемического контроля (гликерилированного гемоглобина, глюкозы крови натощак), антропометрических параметров (масса тела, индекс массы тела, окружность талии), уровня ирисина, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), состава тела с помощью биоимпедансометрии.

Результаты. Через год терапии добавление дулаглуттида к терапии привело к статистически значимому снижению уровня гликерилированного гемоглобина с 7,2 [6,5; 9,3] до 6,5 [6,2; 8,4] % (p < 0,05), массы тела со 109 [93–131] до 105 [65–129] кг (p < 0,05), индекса массы тела с 39,2 до 37,05 кг/м² (p < 0,05), окружности талии со 125 [115–135] до 119 [91–127] см (p < 0,05). Кроме того, в основной группе после проведения терапии отмечалось статистически значимое увеличение уровня ирисина с 4,01 [2,39–6,73] до 5,33 [1,46–8,38] нг/мл (p < 0,05), снижение вЧСРБ, уменьшение массы жировой ткани по результатам биоимпедансометрии.

Заключение. Интенсификация терапии у пациентов с СД2 и ожирением путем добавления к метформину дулаглуттида 1 раз в неделю способствовала статистически значимому улучшению показателей гликемического контроля, маркера воспаления вЧСРБ, повышению уровня ирисина, уменьшению количества жировой ткани без снижения скелетно-мышечной массы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, ирисин, дулаглуттид.

Для цитирования: Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С., Короткова Т.Н. Эффективность и безопасность дулаглуттида у пациентов сахарным диабетом 2 типа и ожирением. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(3): 6–11. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-02



Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes and obesity

Gusenbekova D.G.¹, Ametov A.S.¹, Korotkova T.N.²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

The aim: to evaluate the effect of dulaglutide on metabolic markers and body composition in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity.

Material and methods. A randomized interventional study was conducted. The study involved: a study group of 57 people with T2DM, obesity of varying severity, who added dulaglutide 1.5 mg once a week to metformin therapy. The control group consisted of 53 patients on metformin monotherapy at a dose of 1.5–2.0/day. All patients underwent an examination at the beginning and after a year of therapy, which included the determination of glycemic control parameters (glycated hemoglobin, fasting blood glucose), anthropometric parameters (body weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC)), irisin, highly sensitive C-reactive protein (HCRP), body composition with using bioimpedance measurement.

Results. After one year of therapy, the addition of dulaglutide led to a statistically significant decrease in the level of glycated hemoglobin from 7.2 [6.5; 9.3] to 6.5 [6.2; 8.4] % (p < 0.05), body weight – from 109 [93–131] to 105 [65–129] kg (p < 0.05), BMI – from 39.2 to 37.05 kg/m² (p < 0.05), WC – from 125 [115–135] to 119 [91–127] cm (p < 0.05). In addition, the addition of dulaglutide to therapy led to a statistically significant increase in irisin from 4.01 [2.39–6.73] to 5.33 [1.46–8.38] ng/ml (p < 0.05), there was also a significant decrease in HCRP, a decrease in adipose tissue mass according to the results of bioimpedance.

Conclusion. The intensification of therapy by adding dulaglutide once a week to metformin therapy in patients with T2DM and obesity contributed to a statistically significant improvement in glycemic control, a marker of inflammation, increased irisin, and a decrease in the amount of adipose tissue, while there was no decrease in musculoskeletal mass.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, irisin, dulaglutide.

For citation: Gusenbekova D.G., Ametov A.S., Korotkova T.N. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes and obesity. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 6–11. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-02

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – хроническое многофакторное системное заболевание, характеризующееся гипергликемией, ухудшением микроциркуляции и макрососудистыми осложнениями. Распространенность этого заболевания увеличивается с возрастом, в связи с чем можно предположить наличие взаимосвязи между СД2 и саркопенией. Саркопения чаще встречается у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как СД2, и это указывает на то, что возрастное снижение производительности скелетных мышц у них происходит быстрее, чем у здоровых людей [1, 2]. Сочетание СД2 и саркопении приводит к негативным последствиям в плане нарушений гликемического контроля, повышения сердечно-сосудистого риска, ухудшения общего состояния здоровья, возрастания риска падений, развития слабости, падения качества жизни и увеличения смертности. В связи с этим особую актуальность приобретают своевременная диагностика и адекватная терапия, направленная на предотвращение или замедление ухудшения состояния скелетных мышц у больных СД2, включая немедикаментозные методы и фармакологическое лечение.

В последние годы изучается роль миокинов в метаболических процессах. Ирисин представляет собой миокин, который секретируется после физической активности и способен стимулировать «коричневение» белой жировой ткани и термогенез. Более 70% циркулирующего ирисина в крови продуцируется скелетными мышцами [3]. Вместе с тем некоторые исследования подтверждают, что ирисин может вырабатываться островками поджелудочной железы [4, 5], что позволяет рассматривать его как новый потенциальный островковый гормон. Кроме того, ирисин и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) обладают сравнимыми плейотропными эффектами и активируют сходные внутриклеточные пути.

Представляют интерес данные научных работ, согласно которым и ГПП-1, и ирисин синтезируются внутри α - и β -клеток островков поджелудочной железы. Результаты большинства клинических исследований свидетельствуют о том, что уровни циркулирующего ирисина ниже у пациентов с СД2 [6, 7]. Кроме того, такие исследования подчеркивают многообещающий потенциальный противодиабетический эффект, а также потенциал ирисина в управлении ожирением, возможно, в комбинированных терапевтических схемах с агонистами рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) [8, 9].

АрГПП-1 относятся к классу инкретинов и одобрены для лечения СД2. Показано, что у пациентов, применяющих препараты этой группы, снижаются масса тела, жировая масса и висцеральная жировая ткань без потери безжировой и скелетно-мышечной массы [10, 11]. Также известно, что арГПП-1 улучшают эндотелиальную функцию у больных СД2, а вместе с ней – перфузию в мышцах и ангиогенез [12].

В то же время в вопросе влияния арГПП-1 на скелетно-мышечную массу и уровень ирисина имеются противоречивые результаты исследований [13]. Поэтому научно-практический интерес представляет комплексное изучение показателей гликемического контроля, вялотекущего воспаления и ирисина с визуализацией динамики жира и скелетно-мышечной массы на фоне терапии арГПП-1 дулаглутидом у пациентов с СД2 и ожирением. Решение этой задачи позволит расширить представление о негликемических эффектах арГПП-1 (на примере дулаглутида) для повышения эффективности и безопасности терапии больных с СД2 и ожирением.

Цель исследования – оценить влияние дулаглутида на маркеры метаболизма и состав тела у пациентов с СД2 и ожирением.

Материал и методы

Дизайн исследования: рандомизированное интервенционное. Исследование проведено в ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 219 Департамента здравоохранения города Москвы» в условиях реальной клинической практики.

Критерии включения в исследование: пациенты с СД2 и ожирением различной степени выраженности от 18 до 75 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст моложе 18 лет, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин., инсулинотерапия, СД1, диабетический кетоацидоз, острый панкреатит в анамнезе, медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе у пациента и/или в семейном анамнезе, беременность, лактация.

Основную группу исследования составили 57 человек (39 женщин, 18 мужчин). Пациентам этой группы в дополнение к терапии метформином вводился дулаглутид 1,5 мг 1 раз в неделю. Группу контроля образовали 53 пациента (31 женщина, 12 мужчин) на монотерапии метформином в дозе 1,5–2,0 г в сутки.

Всем участникам исходно и через год терапии проводилось обследование, которое включало определение показателей гликемического контроля (гликированного гемоглобина, глюкозы крови натощак), антропометрических параметров (массы тела, индекса массы тела, окружности талии), уровня ирисина и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), а также оценку состава тела с помощью биоимпедансометрии.

По данным амбулаторных карт в основной группе у 46 пациентов имелась артериальная гипертензия (АГ), у 16 – ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 5 – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. В контрольной группе АГ встречалась у 36, ИБС – у 2 человек. В случае превышения значений гликированного гемоглобина (Hb1Ac) более чем на 0,5% через 3–6 мес. от начала лечения проводилась интенсификация терапии, и соответствующие па-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов обеих групп исследования

Показатели	Основная группа (n = 57)	Группа контроля (n = 53)	p
Возраст	59 [37; 73]	60 [41; 75]	>0,05
Масса тела, кг	109 [93; 131]	105 [57; 123]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	39,2 [34; 44,8]	36,6 [29,2; 43,6]	>0,05
ОТ, см	125 [115; 135]	118 [97; 137]	>0,05
HbA1c, %	7,2 [6,5; 9,3]	7,1 [6,3; 8,2]	>0,05
Ирисин, нг/мл	4,01 [2,39; 9,73]	4,23 [2,3; 6,32]	>0,05
вчСРБ, мг/мл	3,37 [1,26; 6,79]	3,25 [0,19; 6,39]	>0,05
Жировая масса, кг	52,35 [44,65; 70,13]	53,21 [49; 65,8]	>0,05
Скелетно-мышечная масса, кг	19,5 [15,25; 25,38]	22,7 [9,1; 25,7]	>0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; HbA1c – гликированный гемоглобин; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

циенты выбывали из исследования. Если у пациента уровень Hb1Ac не превышал целевые значения более чем на 0,5%, с ним проводилась дополнительно беседа относительно коррекции образа жизни.

Все пациенты подписали информированное согласие перед включением в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (выписка из Протокола № 3 от 22.03.2022). Пациентам давались базовые рекомендации по питанию и физическим нагрузкам в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным диабетом [14].

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы SPSS 27. Результаты представлены в виде медианы (IQR). Значимость различия показателей определялась по критерию Вилкоксона. Различия считались достоверными при p <0,05.

Результаты

Исходная клиническая характеристика пациентов обеих групп исследования представлена в *таблице 1*.

Через год лечения добавление к предшествующей терапии дулаглутида привело к статистически значимому снижению уровня HbA1c с 7,2 [6,5; 9,3]

до 6,5 [6,2; 8,4] % (p <0,05). У большинства пациентов были достигнуты и сохранялись целевые значения HbA1c через год лечения. Пациентам обеих групп, у которых к концу исследования целевые значения гликемии не достигнуты, проводилась коррекция терапии.

Улучшение гликемического контроля в основной группе происходило на фоне статистически значимого снижения показателей антропометрии: масса тела уменьшилась со 109 [93–131] до 105 [65–129] кг (p <0,05), индекс массы тела (ИМТ) – с 39,2 до 37,05 кг/м² (p <0,05), окружность талии – со 125 [115–135] до 119 [91–127] см (p <0,05). Кроме того, добавление дулаглутида к терапии привело к статистически значимому увеличению уровня ирисина – с 4,01 [2,39–6,73] до 5,33 [1,46–8,38] нг/мл (p <0,05). Кроме этого, в основной группе отмечались значимое снижение маркера воспаления вчСРБ и уменьшение массы жировой ткани по результатам биомпедансометрии.

В группе контроля (монотерапия метформином) статистически значимые изменения наблюдались в динамике массы тела, ИМТ и уровне HbA1c, которые оказались менее выраженными по сравнению с основной группой.

Результаты исследования участников через год терапии суммированы в *таблице 2*.

Таблица 2. Результаты исследования пациентов в обеих группах через год терапии

Показатели	Основная группа	Группа контроля	p
Масса тела, кг	105 [65; 129]	102 [66; 132]	<0,05
ИМТ, кг/м ²	37,05 [33; 41,3]	35,2 [4,8; 54,6]	<0,05
ОТ, см	119 [91; 127]	116 [106; 139]	<0,05
HbA1c, %	6,5 [6,2; 8,4]	6,8 [6,4; 8,1]	<0,05
Ирисин, нг/мл	5,33 [1,46; 8,38]	4,5 [1,21; 6,5]	<0,05
вчСРБ, мг/мл	2,24 [0,01; 5,41]	3,56 [0,01; 7,65]	<0,05
Жировая масса, кг	44,7 [28,2; 73,9]	51,5 [33,95; 55,05]	<0,05
Скелетно-мышечная масса, кг	23,1 [13,2; 46,6]	22,3 [8,3; 25,3]	>0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; HbA1c – гликированный гемоглобин; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

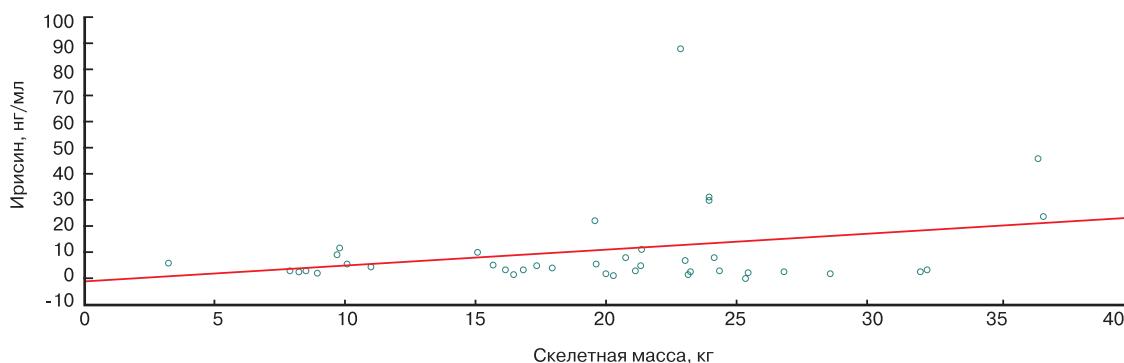


Рисунок. Корреляционный анализ уровня ирисина и скелетно-мышечной массы через год терапии в основной группе исследования (дулаглутид + метформин)

Таблица 3. Корреляционный анализ различных показателей через год терапии в основной группе исследования (дулаглутид + метформин)

Показатели	Масса тела, кг	Скелетно-мышечная масса, кг	Жировая масса, кг	Ирисин, нг/мл	вЧСРБ, мг/мл
HbA1c %	$\rho = 0,23$ $p < 0,05$	$\rho = -0,21$ $p < 0,05$	-	-	$\rho = 0,27$ $p < 0,05$
Ирисин, нг/мл	-	$\rho = 0,3$ $p < 0,05$	$\rho = -0,34$ $p < 0,05$	-	-

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

Корреляционный анализ выявил наличие положительной статистически значимой связи уровня HbA1c с массой тела и концентрацией вЧСРБ и отрицательной связи со скелетно-мышечной массой (табл. 3). Также установлена положительная статистически значимая связь средней силы уровня ирисина со скелетно-мышечной массой (рис.).

Обсуждение

В исследовании изучались показатели углеводного обмена, ирисина, вЧСРБ, состав тела с помощью биоимпедансометрии в условиях реальной клинической практики на фоне интенсификации терапии дулаглутидом. Добавление этого лекарственного средства к монотерапии метформином сопровождалось статистически значимым улучшением гликемического контроля, массы тела и жировой ткани. Кроме того, наблюдалось значимое улучшение уровня вЧСРБ (маркера вялотекущего воспаления) и ирисина.

Уменьшение массы тела на фоне терапии дулаглутидом ранее было зарегистрировано в исследованиях AWARD 3, 5, 6: среднее снижение веса составило 2–3 кг [15–17]. В нашей работе медиана снижения массы тела составила 4 кг за год. Известно, что уменьшение веса на 5–10% у пациентов с ожирением и СД2 ассоциируется с клинически значимым улучшением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Важным фактором, отмеченным в нашем исследовании, стало то, что снижение массы тела происходило за счет статистически значимого уменьшения количества жировой ткани, подтвержденного данными биоимпедансометрии. При этом потери мы-

шечной ткани у исследуемых пациентов не наблюдалось.

Медиана уровня вЧСРБ в нашей работе составила 3,37 мг/мл, что соответствует высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Через год терапии дулаглутидом и метформином отмечалось снижение вЧСРБ до 2,24 мг/мл, и это уже соответствовало среднему риску развития кардиоваскулярных заболеваний. Таким образом, продемонстрирован потенциальный кардиопротективный эффект такой терапии у пациентов с СД2 и ожирением.

Кроме того, добавление лураглуттида к терапии способствовало статистически значимому увеличению уровня ирисина через год терапии у исследованных больных. Ирисин играет важную роль в регуляции «коричневения» белого жира, улучшении метаболизма глюкозы в печени, поддержании гомеостаза опорно-двигательного аппарата и ингибировании прогрессирования рака [20]. Введение ирисина мышам увеличивало расход энергии, тогда как никаких изменений в двигательной активности и потреблении пищи у них не наблюдалось [21]. В нашем исследовании выявлена положительная статистически значимая корреляционная связь уровня ирисина со скелетно-мышечной массой.

Саркопения у пациентов с СД2 встречается чаще, чем у здоровых людей [22, 23], чему способствует неудовлетворительный контроль гликемии, длительное течение диабета, наличие связанных с ним поздних осложнений [24–27]. По данным биоимпедансного анализа состава тела в группе комбинированной терапии, нами было установлено статистически значимое

Таблица 4. Возможные механизмы влияния на скелетно-мышечную массу агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Возможные положительные эффекты в отношении скелетных мышц	Возможные вредные воздействия на мышцы	Общий эффект
Улучшение углеводного обмена. Антиоксидантное/противовоспалительное действие. Стимуляция синтеза ИФР-1 в печени (миогенез). Повышение секреции миокинов. Улучшение жизнеспособности / регенеративных эффектов сателлитных клеток. Способствование восстановлению миофибрилл. Увеличение синтеза тестостерона	Чрезмерная потеря веса. Снижение аппетита (может препятствовать потреблению достаточного количества белка и калорий)	Предотвращение саркопении или улучшение состояния скелетных мышц

Примечание: ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста.

уменьшение количества жировой ткани у пациентов, при этом отмечалась тенденция к увеличению скелетно-мышечной массы, не достигшая статистической значимости. Корреляционный анализ выявил наличие отрицательной статистически значимой связи уровня HbA1c со скелетно-мышечной массой.

Возможные механизмы влияния арГПП-1 дулаглутида на скелетно-мышечную массу представлены в таблице 4 [13].

Исходя из анализа дневников питания, устных бесед с пациентами, резких ограничений количества белка в рационе и увеличения физической активности у них не было.

В ряде исследований были получены противоречивые результаты в отношении влияния арГПП-1 на скелетно-мышечную ткань [28, 29]. Дефицит ирисина ассоциируется с усилением резистентности к инсулину и нарушением секреции этого гормона, плохим контролем глюкозы, с набором массы тела, накоплением висцеральной жировой ткани и гипотрофией мышц. При этом назначение арГПП-1 приводит к увеличению

продукции ирисина и снижению высвобождения провоспалительных цитокинов, что благоприятно сказывается на скелетно-мышечной ткани [30].

Ограничения исследования: из-за небольшого количества участников, отсутствия точного подсчета калорий и энергозатрат сложно определить «чистое» влияние дулаглутида на уменьшение количества жира и скелетно-мышечную ткань. В связи с этим требуются дальнейшие проспективные исследования с количественным учетом энергозатрат на большей выборке пациентов.

Заключение

Интенсификация лечения у пациентов с СД2 и ожирением путем добавления дулаглутида в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю к терапии метформином способствовала статистически значимому улучшению показателей гликемического контроля, уровня вЧСРБ (маркера воспаления), повышению концентрации ирисина, уменьшению количества жировой ткани без снижения скелетно-мышечной массы.

Литература/References

1. Pacifico J, Geerlings MAJ, Reijnierse EM, Phassouliotis C, Lim WK, Maier AB. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2020;131:110801. doi: 10.1016/j.exger.2019.110801.
2. Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, Pananastassiou G, Taouhidou P, Mitsiou M et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(5):453–63. doi: 10.1007/s00223-020-00742-y.
3. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463–68. doi: 10.1038/nature10777.
4. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides.* 2014;56:94–110. doi: 10.1016/j.peptides.2014.03.021.
5. Li Q, Jia S, Xu L, Li B, Chen N. Metformin-induced autophagy and irisin improves INS-1 cell function and survival in high-glucose environment via AMPK/SIRT1/PGC-1 α signal pathway. *Food Sci Nutr.* 2019;7(5):1695–703. doi: 10.1002/fsn3.1006.
6. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernandez-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, Mantzoros CS. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):324–37. doi: 10.1038/nrendo.2016.221.
7. Martinez M, Camarillo R, Garduno G. Irisin: A novel metabolic biomarker: Present knowledge and future directions. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:7816806. doi: 10.1155/2018/7816806.
8. Yuksel Ozgor B, Demiral I, Zeybek U, Celik F, Buyru F, Yeh J, Bastu E. Effects of irisin compared with exercise on specific metabolic and obesity parameters in female mice with obesity. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;18(3):141–45. doi: 10.1089/met.2019.0083.
9. Xin C, Liu J, Zhang J, Zhu D, Wang H, Xiong L et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(3):443–51. doi: 10.1038/ijo.2015.199.
10. Feng WH, Bi Y, Li P, Yin TT, Gao CX, Shen SM et al. Effects of liraglutide, metformin and gliclazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *J Diabetes Investig.* 2019;10(2):399–407. doi: 10.1111/jdi.12888.
11. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Baekdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):581–88. doi: 10.1111/dom.14255.
12. Love KM, Liu J, Regensteiner JG, Reusch JEB, Liu Z. GLP-1 and insulin regulation of skeletal and cardiac muscle microvascular perfusion in type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2020;12(7):488–98. doi: 10.1111/1753-0407.13045.
13. Lisco G, Disoteo OE, De Tullio A, De Geronimo V, Giagulli VA, Monzani F et al. Sarcopenia and diabetes: A detrimental liaison of advancing age. *Nutrients.* 2023;16(1):63. doi: 10.3390/nu16010063.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н. с соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(S2):1–157. doi: 10.14341/DM13042.
15. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2168–76. doi: 10.2337/dc13-2759.
16. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealis W, Fahrnbach JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384(9951):1349–57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4.
17. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): A randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(9):849–58. doi: 10.1111/dom.12479.
18. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG et al.;

- Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1481–86. doi: 10.2337/dc10-2415.
19. Diabetes mellitus: A major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1132–33. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1132.
 20. Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, Xu H. Role of irisin in physiology and pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:962968. doi: 10.3389/fendo.2022.962968.
 21. Guo M, Yao J, Li J, Zhang J, Wang D, Zuo H et al. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14(1):391–405. doi: 10.1002/jcsm.13141.
 22. Pacifico J, Geerlings MAJ, Reijntjers EM, Phassouliotis C, Lim WK, Maier AB. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2020;131:110801. doi: 10.1016/j.exger.2019.110801.
 23. Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taouhidou P, Mitsiou M et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2020;107(5):453–63. doi: 10.1007/s00223-020-00742-y.
 24. Qiao YS, Chai YH, Gong HJ, Zhuldyz Z, Stehouwer CDA, Zhou JB, Simo R. The association between diabetes mellitus and risk of sarcopenia: Accumulated evidences from observational studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:782391. doi: 10.3389/fendo.2021.782391.
 25. Iida S, Kaneko R, Imataka K, Murata K. Association between sarcopenia and renal function in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2019;2019:1365189. doi: 10.1155/2019/1365189.
 26. Wannarong T, Sukprornchairak P, Naweera W, Geiger CD, Ungprasert P. Association between diabetic peripheral neuropathy and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22(9):785–89. doi: 10.1111/ggi.14462.
 27. Feng L, Gao Q, Hu K, Wu M, Wang Z, Chen F et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with diabetes: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1470–83. doi: 10.1210/clinem/dgab884.
 28. Iwai S, Kaji K, Nishimura N, Kubo T, Tomooka F, Shibamoto A et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, semaglutide attenuates chronic liver disease-induced skeletal muscle atrophy in diabetic mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023;1869(7):166770. doi: 10.1016/j.bbadi.2023.166770.
 29. Xiang J, Qin L, Zhong J, Xia N, Liang Y. GLP-1RA liraglutide and semaglutide improves obesity-induced muscle atrophy via SIRT1 pathway. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:2433–46. doi: 10.2147/DMSO.S425642.
 30. Guarnerotta V, Bianco M, Vigneri E et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on myokine levels and pro-inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(11):3193–201. doi: 10.1016/j.numecd.2021.07.015.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна – к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-эндокринолог ГБУЗ «Городская поликлиника № 219 ДЗМ». ORCID: 0000-0001-8440-7809; eLIBRARY.RU SPIN: 5332-2890; e-mail: drdinara@yandex.ru

Аметов Александр Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий сектором кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема». ORCID 0000-0002-7936-7619; eLIBRARY SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Короткова Татьяна Николаевна – к.м.н., заведующий лабораторией клинической биохимии, аллергологии и иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». ORCID: 0000-0002-3684-9992; e-mail: tntisha@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку: drdinara@yandex.ru

Рукопись получена 16.04.2025. Рецензия получена 03.08.2025. Принята к публикации 03.09.2025.

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

Dinara G. Gusenbekova – C. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, endocrinologist at City Polyclinic No. 219. ORCID: 0000-0001-8440-7809; eLibrary.RU SPIN: 5332-2890; e-mail: drdinara@yandex.ru

Alexander S. Ametov – D. Sci. (Med.), Head of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID 0000-0002-7936-7619; eLIBRARY SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Tatiana N. Korotkova – C. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Allergology and Immunology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. ORCID: 0000-0002-3684-9992; e-mail: tntisha@gmail.com

*Corresponding author: drdinara@yandex.ru

Received: 16.04.2025. Revision Received: 03.08.2025. Accepted: 03.09.2025.

Новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями: фокус на эффективность и безопасность тирзепатида

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.

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

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение представляют собой две наиболее распространенные метаболические пандемии современного мира, оказывающие существенное влияние на уровень заболеваемости, смертности и качество жизни населения. В настоящее время одним из наиболее перспективных и широко изучаемых патогенетических механизмов метаболических нарушений считается дефект инкретинового ответа, который наблюдается не только при СД2, но и при ожирении. Основными инкретинами, оказывающими системные регуляторные эффекты на различные органы и системы, являются глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), которые обладают рядом отличительных характеристик, определяющих их физиологическое действие и терапевтический потенциал. Последние десятилетия ознаменовались разработкой и внедрением инновационных сахароснижающих препаратов инкретинового ряда, среди которых особое место занимает тирзепатид – первый в своем классе двойной агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП, чье одобрение в мае 2022 г. ознаменовало начало новой эры в лечении метаболических заболеваний. Этот препарат, получивший неофициальное название «твикретин», демонстрирует впечатляющую эффективность как в отношении контроля гликемии, так и в снижении массы тела, что делает его мощным инструментом для комплексного управления СД2 и ожирением, а также для снижения кардиометаболических рисков.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инкретины, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, глюкагоноподобный пептид-1, тирзепатид.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями: фокус на эффективность и безопасность тирзепатида. FOCUS Эндокринология. 2025;6(3):12–23.
doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-03



New horizons in the management of metabolic diseases: Focus on the efficacy and safety of tirzepatide

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity are two of the most common metabolic pandemics in the modern world. They have a significant impact on the incidence, mortality, and quality of life of populations. Currently, one of the promising pathogenetic mechanisms for metabolic disorders is a defect in incretin response. This defect is observed not only in T2DM, but also in obesity. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) are the main incretins that exert systemic regulatory effects on various organs and systems. These peptides have a number of characteristics that determine their physiological effects and therapeutic potential. The last decades have seen the development and introduction of innovative incretin-based sugar-lowering medications, among which tirzepatide occupies a special place. It is the first dual agonist for GLP-1 and GIP receptors to be approved in May 2022, marking the beginning of a new era in treating metabolic diseases. Informally known as twinkretin, this drug demonstrates outstanding efficacy in both glycemic management and weight loss, making it an effective tool for integrated treatment of T2DM and obesity, as well as reducing cardiometabolic risk factors.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretins, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide-1, tirzepatide.

For citation: Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya. New horizons in the management of metabolic diseases: Focus on the efficacy and safety of tirzepatide. FOCUS Endocrinology. 2025;6(3):12–23. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-03

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение представляют собой две наиболее распространенные метаболические пандемии современного мира, оказывающие существенное влияние на уровень заболеваемости, смертности и качество жизни населения. По данным

Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) от 2025 г., СД страдают 588,7 млн человек во всем мире, и, согласно прогнозам, в течение следующих 25 лет данный показатель увеличится на 50% [1]. При этом более 1 млрд человек имеют ранние нарушения углеводного обмена, а у 40%

людей диагноз СД2 остается не установленным или определяется не своевременно. Перманентное возрастание численности людей, живущих с диабетом, и в частности с СД2, тесно связано с увеличением заболеваемости ожирением в глобальном масштабе. В соответствии с экспертными оценками в настоящее время 879 млн человек в мире имеют ожирение, и эта цифра увеличилась более чем вдвое с 1980 г., достигнув эпидемического уровня [2].

СД2 и ожирение, будучи взаимосвязанными метаболическими нарушениями, в существенной мере повышают риск развития кардиоренальных осложнений. Следовательно, высокая распространенность как СД2, так и ожирения, а также значимое ухудшение долгосрочного прогноза и продолжительности жизни у этих пациентов диктуют необходимость разработки терапевтических стратегий, направленных на одновременную коррекцию как гликемического контроля, так и массы тела. Это подразумевает воздействие на их общие патогенетические звенья, включая инкретиновый дефект, воспалительные процессы и метаболические нарушения, с целью улучшения долгосрочных клинических исходов и продолжительности жизни пациентов.

Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал

Клинические и экспериментальные исследования последних десятилетий привели к признанию мультифакторного характера патогенеза СД2, в котором задействовано как минимум 9 различных механизмов, способствующих развитию заболевания,

в дополнение к классическому триумвирату в виде дисфункции β -клеток поджелудочной железы, прогрессирующей инсулинорезистентности (ИР) и избыточной продукции глюкозы печенью. В настоящее время одним из наиболее перспективных и широко изучаемых патогенетических механизмов метаболических нарушений считается дефект инкретинового ответа, наблюдаемый не только при СД2, но и при ожирении [3].

К ключевым инкретинам относятся глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). Эти гормоны высвобождаются после приема пищи, содержащей углеводы, и оказывают стимулирующее влияние на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, действуя глюкозависимым образом, что обуславливает низкий риск гипогликемических состояний на фоне терапии препаратами инкретинового ряда. Через несколько минут после высвобождения инкретины инактивируются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), который образуется в щеточной каемке энteroцитов и эндотелиальных клеток кишечника [4]. ГПП-1 и ГИП различаются рядом важных характеристик, которые определяют их физиологические и потенциально терапевтические эффекты (рис. 1) [5].

ГПП-1 – пептид, состоящий из 30 аминокислот, который синтезируется и секретируется L-клетками, энteroэндокринными клетками, расположенными в дистальном отделе подвздошной кишки и толстой кише. Рецепторы к ГПП-1 представлены в широком спектре тканей и органов, включая эндокринную часть поджелудочной железы (α - и β -клетки),

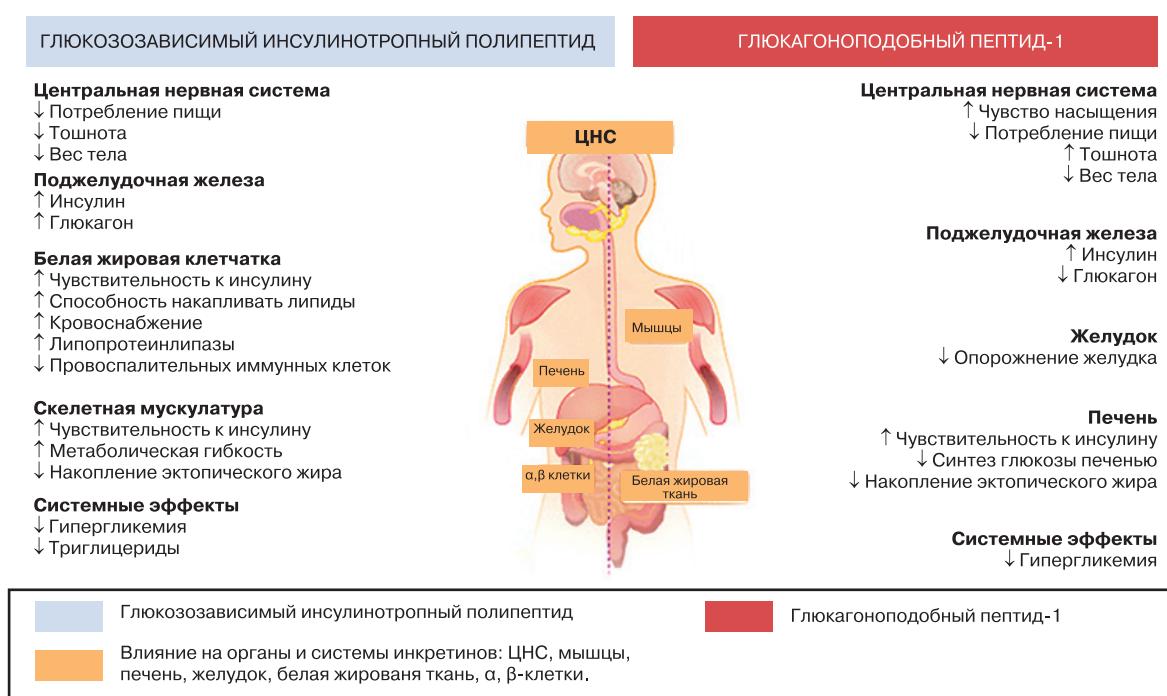


Рисунок 1. Эффекты инкретинов в отношении различных органов и систем
Примечание: ЦНС – центральная нервная система. Адаптировано из [5].

сердце, желудок, легкие, почки, а также различные области центральной нервной системы (ЦНС), такие как гипоталамус и ствол мозга. ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина β -клетками, секрецию глюкагона α -клетками, а также оказывает экстрапанкреатическое действие, проявляющееся в прямом подавлении центров аппетита и замедлении опорожнения желудка, что способствует быстрому наступлению чувства насыщения и снижению массы тела [6].

Помимо инсулинопротонных эффектов, широкая распространность ГПП-1 в различных тканях и органах обеспечивает множество его плейотропных эффектов. В различных экспериментальных моделях установлено, что ГПП-1 способствует неогенезу и пролиферации β -клеток, ингибирует их апоптоз, тем самым увеличивая их массу. Более того, за последние десятилетия накоплен значительный объем данных, свидетельствующих о выраженном кардио-протективном влиянии ГПП-1. Оно обусловлено комплексным воздействием гормона на низкоинтенсивное воспаление, оксидативный стресс, процессы атерогенеза, а также увеличением антиоксидантных факторов, таких как гемсинтетаза-1, ингибитор апоптоза Bcl-2 и фосфорилированная серин-треониновая киназа Akt. Последние способствуют восстановлению сосудистой стенки после ишемии, уменьшению размеров очага ишемии и повышению сократительной способности миокарда. Отмечено дозозависимое влияние ГПП-1 на увеличение продукции оксида азота (NO) за счет активации NO-синтазы и снижения экспрессии генов молекул клеточной адгезии и маркеров воспаления, включая молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1), E-селектин, ICAM-1 и мононуклеарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) (рис. 2) [7].

Результаты экспериментальных исследований в дальнейшем были подтверждены в рамках крупных исследований сердечно-сосудистых исходов (CVOT) с применением агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1). Так, в исследовании SUSTAIN применение семаглутида в инъекционной форме у пациентов с СД2 привело к снижению комбинированной конечной точки (MACE) на 26% и риска инсульта на 39%. Другой масштабный метаанализ, включивший более 56 тыс. пациентов с СД2 и 7 крупных рандомизированных клинических исследований (ELIXA – ликсисенатид; LEADER – лираглутид; SUSTAIN-6 – семаглутид в инъекционной форме; EXCEL – эксенатид; Harmony Outcomes – альбиглутид; REWIND – дулаглутид; PIONEER 6 – семаглутид в пероральной форме), продемонстрировал, что арГПП-1 снижают частоту MACE на 12%, смертность от сердечно-сосудистых причин на 11%, риск инсульта на 16%, инфаркта миокарда на 9%, сердечной недостаточности (СН) на 9%, а общую смертность на 12%. Кроме того, на фоне их применения было выявлено снижение риска развития почечных осложнений на 17% [8].

ГИП – пептид, состоящий из 42 аминокислот и продуцирующийся К-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. В физиологических условиях его постпрандиальный уровень примерно в 4 раза превышает концентрацию ГПП-1. В отличие от ГПП-1, ГИП обладает двойким действием на секрецию глюкагона: стимулирует ее при нормо- и гипогликемии, но проявляет ингибирующий эффект при гипергликемии, одновременно увеличивая секрецию инсулина [9]. Известно, что у пациентов с метаболическими нарушениями снижен постпрандиальный ответ на ГПП-1, тогда как секреция ГИП сохранена или повышена, что в совокупности вызывает снижение общего инкретинового ответа.

Рецепторы ГИП и ГПП-1 в одинаковой степени представлены в β -клетках поджелудочной железы, однако их распределение в других тканях различается. Значительная экспрессия рецепторов ГИП имеет место в жировой и костной ткани, а также в различных отделах ЦНС, в частности в дугообразных, дорсомедиальных и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, участвующих в регуляции массы тела [10]. Особый интерес представляют рецепторы к ГИП на поверхности адипоцитов, что определяет их значимую роль в регуляции липидного метаболизма. Активация рецептора к ГИП на адипоците инициирует анаболические эффекты: усиливает транспорт глюкозы в клетки, повышает активность липопротеинлипазы и стимулирует синтез свободных жирных кислот. Также отмечено увеличение локального окисления липидов и стимуляция SERCA-опосредованного цикла кальция в жировой ткани, что способствует повышению локального термогенеза. Эти процессы приводят к увеличению расхода энергии и уменьшению патологического объема жировой ткани. В экспериментальных моделях

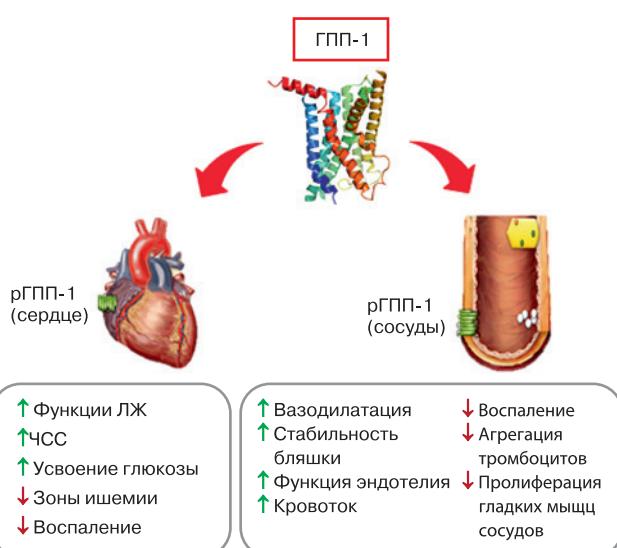


Рисунок 2. Негликемические эффекты глюкагоноподобного пептида-1 в отношении сердечно-сосудистой системы

Примечание: ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, rГПП-1 – рецепторы к глюкагоноподобному пептиду-1, ЧСС – частота сердечных сокращений. Адаптировано из [7].

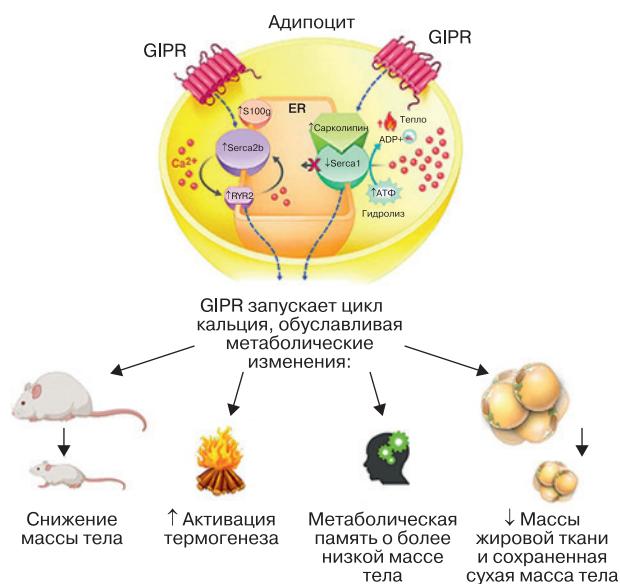


Рисунок 3. Влияние ГИП на адипоцит. Адаптировано из [10].

на лабораторных животных было установлено, что активация рецептора к ГИП в жировой ткани запускает эффект метаболической памяти, способствуя поддержанию сниженной массы тела (рис. 3) [11].

Секрецию ГИП стимулирует потребление не только углеводной, но и в большей степени жирной пищи, тогда как выработка ГПП-1 в основном связана с пищей, богатой углеводами. Примечательно, что в экспериментальных исследованиях как активация (агонизм), так и ингибирование (антагонизм) рецепторов ГИП у мышей вызывало схожие эффекты: снижение массы тела и уровня триглицеридов (ТГ), уменьше-

ние эктопического накопления жира. Такой парадокс, когда противоположные воздействия на один и тот же receptor дают аналогичные благоприятные результаты, остается предметом дальнейших исследований и дискуссий.

Помимо значимой роли в регуляции метаболизма, описано влияние ГИП на сердечно-сосудистую систему, в частности его хронотропное, гипотензивное действие, а также уменьшение окислительного стресса за счет модуляции высвобождения противовоспалительных цитокинов, секреции интерлейкина 6 (ИЛ-6) и ИЛ-1 β , экспрессии VCAM-1, снижения клиренса хиломикронов (ХМ) и поглощения ТГ (рис. 4) [12, 13]. В исследованиях *in vitro* ГИП подавлял экспрессию ацил-коэнзим А, холестеринацилтрансферазы 1 и экспрессию CD36 в макрофагах, равно как и адгезию лейкоцитов, образование атеросклеротических бляшек и пенистых клеток в сосудистой системе. Одновременно наблюдалось увеличение фосфорилированной гормоночувствительной липазы (P-HSL), NO-синтазы и усиление окисления свободных жирных кислот, что сопровождалось снижением содержания ТГ в сердце.

Участие ГПП-1 и ГИП в патофизиологии углеводного и жирового обмена, полиорганные мишени их рецепторного взаимодействия послужили отправной точкой для разработки новых лечебных стратегий в борьбе с ожирением и СД2. ГПП-1 и ГИП имеют ряд схожих эффектов, однако характеризуются и некоторыми различиями в физиологических свойствах, которые определяют их терапевтический потенциал. Прямое взаимодействие ГИП с одноименными рецепторами в адипоцитах предопределяет существенное

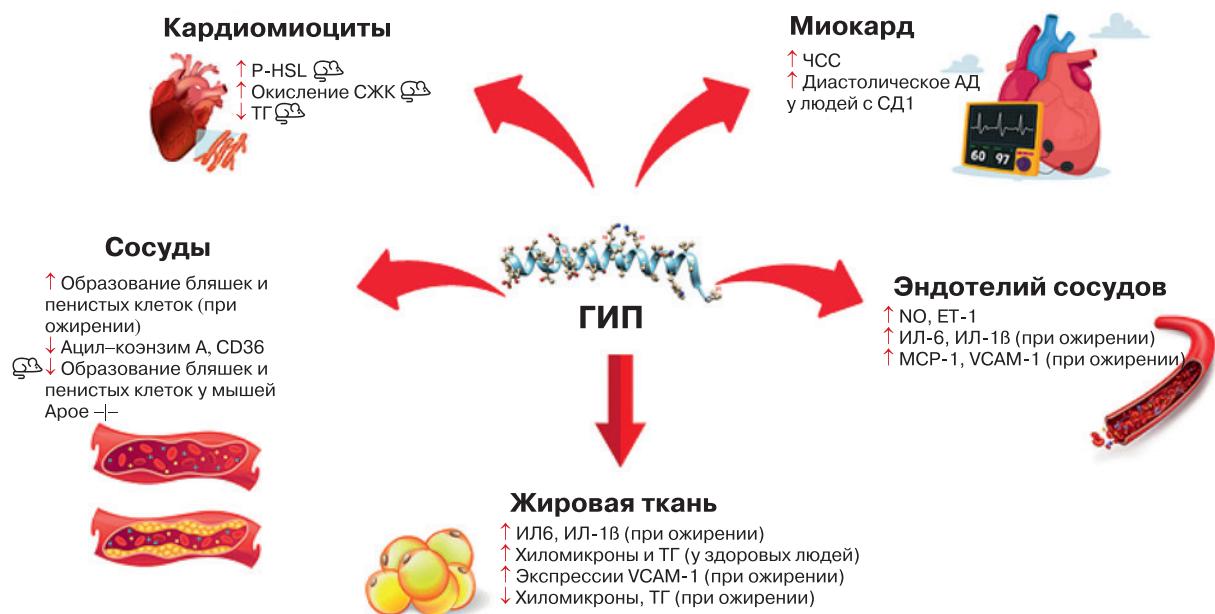


Рисунок 4. Негликемические эффекты глюкозависимого инсулинопептида в отношении сердечно-сосудистой системы и жировой ткани.

Примечание: P-HSL – фосфорилированная гормоночувствительная липаза; СЖК – свободные жирные кислоты; ТГ – триглицериды; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; СД1 – сахарный диабет 1-го типа; ↑ – эффекты продемонстрированы на модели мыши; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β ; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток 1; NO – оксид азота; ЭТ-1 – эндотелин-1; МСР-1 – белок макрофагального хемоаттрактанта 1; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток 1. Адаптировано из [13].

изменение массы и функции жировой ткани различной локализации, снижение выраженности липотоксикоза, улучшение регуляции липидного обмена, способно благоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему и демонстрирует хороший потенциал в комплексной профилактике последствий ожирения.

Инкретиновая терапия в лечении СД2: фокус на двойной агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП

Последнее десятилетие ознаменовалось широким применением инновационных сахароснижающих препаратов инкретинового ряда, в частности арГПП-1 длительного действия, двойного агониста рецепторов ГИП/ ГПП-1 тирзепатида («твинкретина»), а также разработкой пока еще не зарегистрированных тройных агонистов рецепторов ГПП-1/ГИП/глюкагона. Несомненно, семаглутид и тирзепатид на сегодняшний день являются наиболее обсуждаемыми и перспективными средствами инкретиновой терапии, показавшими впечатляющие метаболические и органопротективные эффекты, снижение летальности и навсегда изменившими стратегию лечения СД2 и ожирения. АрГПП-1 длительного действия семаглутид создан на основе молекулы человеческого ГПП-1 путем незначительной модификации молекулы лираглуттида. Тирзепатид, в свою очередь, разработан на основе молекулы нативного человеческого ГИП. Это 39-аминокислотный линейный пептид, связанный с фрагментом двухосновной жирной кислоты С20 через линкер, соединенный с остатком лизина в положении 20. Пептидная последовательность тирзепатида также содержит два некодируемых аминокислотных остатка в положениях 2 и 13 (α -аминоизомасляная кислота), а С-концевая часть амидирована, что способствует увеличению периода полувыведения лекарственного средства и повышению сродства к альбумину [14] (рис. 5). Уникальность тирзепатида обусловлена двойным механизмом действия, а именно одновременной активацией рецепторов ГИП и в 5 раз

более низкой активацией рецепторов ГПП-1: это обеспечивает аддитивные эффекты препарата в снижении уровня глюкозы, липидов крови и массы тела, которые более выражены в сравнении с применением только аналогов ГПП-1 [15, 16].

Сахароснижающий потенциал тирзепатида: результаты исследований SURPASS

Эффективность и безопасность тирзепатида как сахароснижающего препарата у пациентов с СД2 были тщательно изучены в рамках масштабной программы SURPASS (The Study of Tirzepatide in Participants with T2DM Not Controlled with Diet and Exercise Alone). На сегодняшний день опубликованы результаты 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) – пяти глобальных многоцентровых и двух региональных, проведенных в Японии. Участники этих исследований получали подкожные инъекции тирзепатида в дозах 5, 10 или 15 мг 1 раз в неделю либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Исследование SURPASS-1 сравнивало тирзепатид с плацебо на фоне диеты и физических упражнений. В SURPASS-2 препарат сравнивался с семаглутидом в дозе 1 мг. В рамках исследований SURPASS-3 и SURPASS-4 тирзепатид сопоставляли с инсулинами (гларгином и деглудуком соответственно), в SURPASS-5 оценивалась его эффективность относительно плацебо при добавлении к терапии метформином и инсулином гларгином. Исследование SURPASS J-mono (выполнено в японской популяции) сравнивало тирзепатид с дулаглутидом, а в SURPASS J-combo (также в японской популяции) изучалась в первую очередь безопасность тирзепатида в качестве средства дополнительной терапии пациентов с СД2, у которых контроль гликемии был недостаточным на фоне других пероральных сахароснижающих препаратов. Первичной конечной точкой во всех исследованиях, за исключением SURPASS J-mono, являлась сахароснижающая эффективность тирзепатида

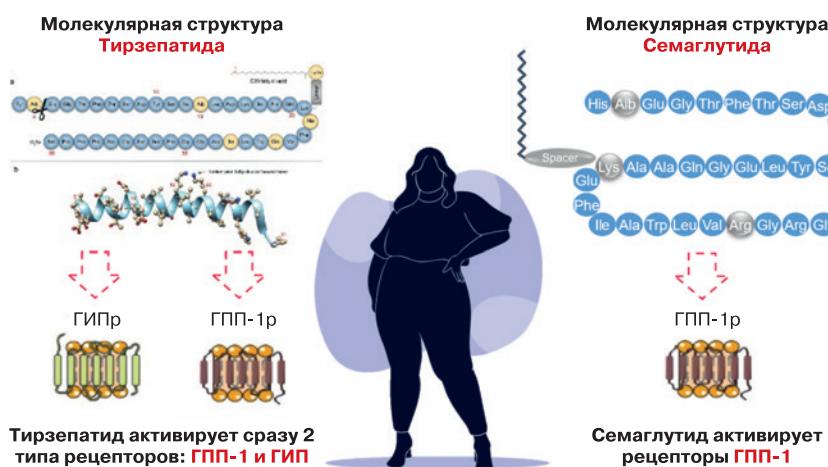


Рисунок 5. Различия молекул тирзепатида и семаглутида

Примечание: ГИПр – рецепторы к глюкозависимому инсулиноподобному полипептиду; ГПП-1р – рецепторы к глюкагоноподобному пептиду-1; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозависимый инсулиноподобный полипептид. Адаптировано из [14].

Исследование	SURPASS-1	SURPASS-2	SURPASS-3	SURPASS-4	SURPASS-5	SURPASS-J-MONO	SURPASS-COMBO
N = число	478	1879	1437	1995	475	636	443
Средний возраст (лет)	54,1	56,6	57,4	63,6	61	56,6	57
Длительность СД (лет)	4,7	8,6	8,4	11,8	13,3	4,4	8,6
HbA1c (%)	7,94	8,28	8,17	8,52	8,31	8,2	8,6
Медиана наблюдения	40 недель	40 недель	52 недель	104 недель	40 недель	52 недель	72 недель

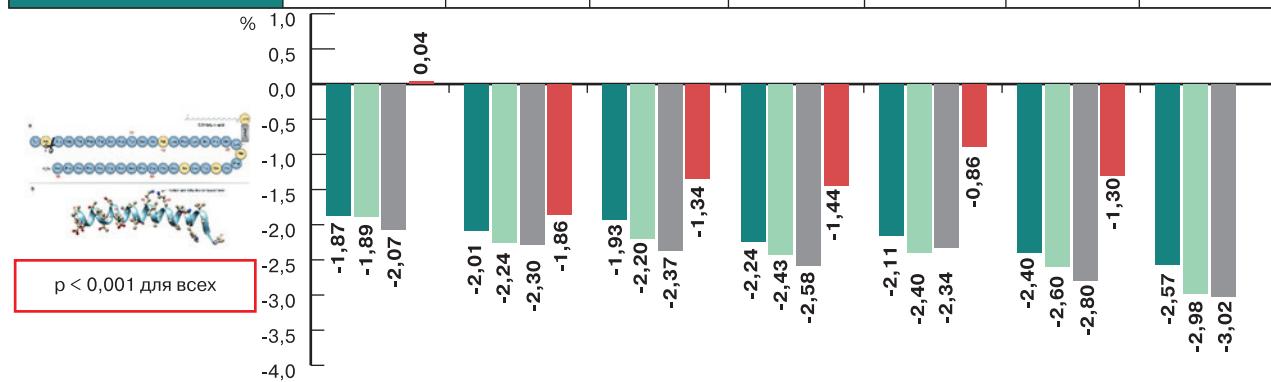


Рисунок 6. Динамика снижения гликированного гемоглобина (HbA1c) в исследовательской программе SUPPASS

(изменение уровня гликированного гемоглобина) [17]. В SUPPASS J-mono первичной конечной точкой была безопасность и переносимость терапии тирзепатидом в различных дозировках в течение 52 нед.: их оценка проводилась по частоте возникновения нежелательных явлений, связанных с лечением.

Эффективность тирзепатида (5, 10 и 15 мг 1 раз в неделю) в качестве монотерапии СД2 по сравнению с плацебо впервые подтвердило исследование SUPPASS-1 (478 участников, средний возраст 54,1 года, средняя длительность СД 4,7 года, 48% женщин, HbA1c = 7,9%, медиана наблюдения 40 нед.), продемонстрировав улучшение гликемического контроля на фоне его применения. Тирзепатид обеспечил выраженное снижение гликированного гемоглобина (HbA1c), причем от 31 до 52% пациентов достигли нормогликемии (HbA1c <5,7%). Среднее снижение HbA1c составило 1,87–2,07% против 0,04% в группе плацебо ($p < 0,001$; *рис. 6*). Также у пациентов в группе тирзепатида наблюдалось значительное снижение массы тела (от 7 до 9,5 кг) без повышения риска клинически значимой или тяжелой гипогликемии (<3 ммоль/л). Безопасность тирзепатида соответствовала профилю, ожидаемому для арГПП-1 [18]. Таким образом, результаты SUPPASS-1 показали высокую эффективность и хорошую переносимость тирзепатида в рамках монотерапии СД2 с существенным улучшением гликемического контроля и снижением массы тела по сравнению с плацебо.

В исследовании SUPPASS-2 тирзепатид (5, 10 и 15 мг) сопоставлялся с арГПП-1 семаглутидом (1,0 мг) у пациентов с СД2 ($n = 1879$, средний возраст 56,6 года, средний стаж СД 8,6 года, 53% женщин, HbA1c = 8,2%, медиана наблюдения 40 нед.). Через 40 нед. тирзепатид продемонстрировал превосходство над семаглутидом во всех исследуемых дозировках по среднему изменению уровня HbA1c ($p < 0,001$). Снижение HbA1c составило

2,01–2,30% при применении тирзепатида против 1,86% в группе семаглутида ($p < 0,0001$; см. *рис. 6*). Уровень HbA1c <5,7% был достигнут у 27–46% пациентов, получавших тирзепатид, и у 19% участников, использовавших семаглутид ($p < 0,0001$). Уменьшение массы тела также оказалось более выраженным на фоне терапии тирзепатидом (от -7,6 до -11,2 кг) по сравнению с семаглутидом (-5,7 кг), с разницей в -1,9, -3,6 и -5,5 кг для доз 5, 10 и 15 мг тирзепатида соответственно [19]. Следовательно, результаты SUPPASS-2 убедительно продемонстрировали более выраженный контроль гликемических параметров и массы тела при лечении тирзепатидом в сравнении с терапией семаглутидом.

Исследование SUPPASS-3 сравнивало эффективность еженедельного тирзепатида (5, 10 и 15 мг) с ежедневным инсулином деглудек у пациентов с СД2, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне приема метформина в сочетании с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) или без них (1437 участников, средний возраст 57,4 года, средняя длительность СД 8,4 года, 44% женщин, HbA1c = 8,17%, медиана наблюдения 52 нед.). Тирзепатид продемонстрировал более выраженное снижение HbA1c – в среднем на 1,93–2,37% против 1,34% в группе инсулина деглудек ($p < 0,001$; *рис. 6*). Примечательно, что целевой уровень HbA1c <7,0% был достигнут у 93% пациентов на тирзепатиде, а HbA1c <5,7% – у 26–48%. По данным непрерывного мониторинга глюкозы при приеме тирзепатида отмечалось значительное увеличение времени нахождения в целевом диапазоне (TIR) – с 32–40 до 85–91%, тогда как в группе сравнения аналогична динамика составила на 22 → 75%. При этом время нахождения ниже целевого диапазона (<3,9 ммоль/л) и вариабельность гликемии были значительно ниже в группе тирзепатида ($p < 0,0001$). Уменьшение массы тела также оказалось более выраженным при терапии

тирзепатидом (-9,8, -13 и -15,2 кг для доз 5, 10 и 15 мг соответственно) по сравнению с инсулином дегludeк. Добавим, что в рамках исследования SURPASS-3 был проведен дополнительный субанализ, установивший, что лечение тирзепатидом ассоциировалось со значительным снижением содержания жира в печени, объема висцеральной жировой ткани и абдоминальной подкожной жировой ткани; это было подтверждено МР-спектроскопией (уровень внутрипеченочного жира снизился в среднем на 8,09% в группе тирзепатида и только на 3,38% в группе инсулина дегludeк ($p < 0,0001$) [20]. Таким образом, тирзепатид превосходил инсулин дегludeк в достижении гликемического контроля, снижении массы тела и улучшении метаболических показателей, включая уменьшение стеатоза печени.

Исследование SURPASS-4 оценивало эффективность тирзепатида (5, 10 и 15 мг) в сравнении с инсулином гларгина у пациентов с СД2 высокого сердечно-сосудистого риска и недостаточным гликемическим контролем на фоне пероральной сахароснижающей терапии ($n=1995$, средний возраст участников 63,6 года, средняя длительность СД 11,8 года, 38% женщин, $HbA1c = 8,52\%$, медиана наблюдения 104 нед.). Через 52 нед. тирзепатид показал значительное улучшение гликемического контроля – снижение $HbA1c$ на 2,24–2,58 против 1,44% на фоне терапии инсулином гларгина ($p < 0,0001$; см. рис. 6), достижение нормогликемии ($HbA1c < 5,7\%$) у 23–43% пациентов и выраженное снижение массы тела (-7,1, -9,5 и -11,7 кг для доз 5, 10 и 15 мг соответственно) против увеличения массы тела на +1,9 кг в группе инсулина гларгина ($p < 0,0001$). Особо стоит отметить результаты дополнительного субанализа исследования SURPASS-4, согласно которым тирзепатид замедлял снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и клинически значимо снижал соотношение альбумин/креатинин мочи по сравнению с инсулином гларгином. На исходном уровне средняя СКФ у пациентов равнялась 81 мл/мин./1,73 м², медиана соотношения альбумин/креатинин – 15 мг/г (у 17% участников – СКФ < 60 мл/мин./1,73 м², у 28% – макроальбуминурия, у 8% – макроальбуминурия). Частота комбинированной почечной конечной точки (снижение рСКФ $\geq 40\%$, терминальная стадия заболевания почек, смерть от почечной недостаточности или впервые выявленная макроальбуминурия) была на 42% ниже в группе тирзепатида (относительный риск (ОР) 0,58; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,43–0,8), преимущественно за счет снижения впервые выявленной макроальбуминурии [21]. Таким образом, данные, полученные в SURPASS-4, продемонстрировали, что тирзепатид эффективно улучшает гликемический контроль, способствует снижению массы тела и улучшает почечные исходы у пациентов с СД2 высокого сердечно-сосудистого риска независимо от длительности заболевания и получаемой терапии.

Исследование SURPASS-5 оценивало эффективность добавления тирзепатида пациентам, уже по-

лучавшим инсулин гларгин, но не достигшим адекватного гликемического контроля (475 участников, средний возраст 61 год, средняя продолжительность СД 13,3 года, 44% женщин, $HbA1c = 8,31\%$, медиана наблюдения 40 нед.). Интенсификация лечения с включением тирзепатида привела к среднему снижению $HbA1c$ на 2,11–2,40% от исходного уровня против 0,86% при применении плацебо. При этом в группе тирзепатида требовалась коррекция доз инсулина в сторону снижения ($p < 0,001$; см. рис. 6). Нормогликемия ($HbA1c < 5,7\%$) была достигнута у 24,4–49,6% пациентов, получавших тирзепатид ($p < 0,001$). Уровень $HbA1c < 7\%$ был зарегистрирован у 85–90% пациентов на тирзепатиде против 34% в группе плацебо ($p < 0,001$). При приеме тирзепатида в дозах 5, 10 и 15 мг наблюдалось снижение массы тела -5,4, -7,5 и -8,8 кг соответственно, в то время как в группе плацебо было отмечено увеличение этого параметра на 1,6 кг (различия составили -7,1, -9,1 и -10,5 кг; $p < 0,0001$) [22]. Таким образом, исследования SURPASS-4 и SURPASS-5 подтверждают эффективность тирзепатида при различных клинических сценариях, в том числе при интенсификации терапии у пациентов на инсулине, сопровождающейся снижением доз инсулиновых препаратов, массы тела и улучшением почечных исходов. Эти данные свидетельствуют о широком потенциале тирзепатида в терапии СД2, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или недостаточным ответом на получаемое лечение.

Особенностью программы SURPASS было то, что тирзепатид исследовался не только в различных клинических ситуациях, но и в различных этнических группах, в частности в азиатской популяции. Это представляется особенно важным ввиду особенностей метаболизма и предрасположенности к развитию СД2 этой этнической группы. В исследовании SURPASS J-mono на японской когорте пациентов с непродолжительным СД2 ($n = 636$, средний возраст 56,6 года, средняя длительность СД 4,4 года, 24% женщин, $HbA1c = 8,2\%$, медиана наблюдения 52 нед.) эффективность тирзепатида (5, 10 и 15 мг) сопоставлялась с арГПП-1 дулаглутидом (0,75 мг). Тирзепатид превосходил дулаглутид как по показателям гликемического контроля, так и в плане снижения массы тела. В группе тирзепатида, применявшегося в дозах 5–15 мг, наблюдалось снижение уровня $HbA1c$ в среднем на 2,4–2,8% после 52 нед. лечения против 1,3% в группе дулаглуттида ($p < 0,001$) [23].

Второе исследование на японской популяции, SURPASS J-combo (443 участников, средний возраст 57 лет, средняя продолжительность СД 8,6 года, 24% женщин, $HbA1c = 8,6\%$, медиана наблюдения 72 нед.), было направлено в первую очередь на оценку безопасности тирзепатида (5, 10 и 15 мг) в качестве дополнительной терапии у японских пациентов с СД2, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне пероральных сахароснижающих препаратов (метформина, производных сульфонилмочевины, ин-

гибиторов α -глюкозидазы, тиазолидинионов, глинидов или иНГЛТ-2). Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме терзипатида были назофарингит (17%), тошнота (17%), запор (12%), диарея (12%) и снижение аппетита (10%), при этом все они характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести. Исследование завершили 90% участников, не было зарегистрировано тяжелых осложнений, которые привели бы к летальному исходу [24]. Таким образом, тирзепатид показал хорошую переносимость и эффективность при дополнительном назначении к стандартной терапии СД2, а также значительное улучшение гликемического контроля и снижение массы тела независимо от приема базовых пероральных сахароснижающих препаратов в японской популяции.

Кроме того, Zeitler P. et al. был выполнен post-hoc-анализ с целью оценки эффективности тирзепатида в зависимости от возраста дебюта СД2. В него были включены пациенты ($n = 3792$), участвовавшие в исследованиях SURPASS 1, 2, 3. Участники были randomизированы в группы, получавшие тирзепатид в дозах 5, 10 или 15 мг 1 раз в неделю либо один из препаратов сравнения – семаглутид 1 мг, инсулин деглудек или плацебо. При сравнительном анализе было установлено, что участники с ранним началом СД2 имели более выраженные нарушения метаболических показателей. Это проявлялось более высокими уровнями гликемии, более высокими средними значениями массы тела и индекса массы тела (ИМТ), а также аналогичными изменениями в атерогенном липидном профиле (повышенным уровнем ТГ и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПВП). Несмотря на это, на 40-й неделе лечения были отмечены схожие улучшения показателей HbA1c (-2,6 против -2,4%), массы тела (-14 против -13 кг), окружности талии (-10 против -10 см), уровня триглицеридов (-26 против -24%), ЛПВП (7 против 7%) и систолического артериального давления (-6 против -7 мм рт. ст.) в обеих подгруппах, получавших тирзепатид, вне зависимости от возраста дебюта СД2. Более того, при оценке первичной конечной точки 85–94% участников с ранним началом СД2, принимавших тирзепатид 15 мг, достигли целевого значения HbA1c $<7,0\%$ по сравнению с 89–94% пациентами с поздним дебютом заболевания. Дополнительно целевого значения HbA1c $<5,7\%$ достигли 46–65% участников с ранним началом СД2 и 47–51% у пациентов с поздним началом диабета, применявшим тирзепатид в дозе 15 мг [25]. Следовательно, данные этого анализа свидетельствуют, что тирзепатид эффективно улучшает ключевые метаболические и кардиометаболические показатели как у пациентов с ранним, так и с поздним дебютом СД2, несмотря на более неблагоприятный исходный профиль у группы с ранним началом заболевания.

Таким образом, результаты программы клинических исследований SURPASS убедительно показали превосходство тирзепатида над плацебо и другими са-

хароснижающими препаратами (семаглутидом, дулаглутидом, инсулином гларгином и деглудеком) в улучшении гликемического контроля, снижении массы тела и других метаболических параметров у пациентов с СД2 (включая стеатоз печени), независимо от используемой дозы, сопутствующей терапии или исходных характеристик пациентов. Эти данные подтверждают, что тирзепатид является эффективным и многообещающим инновационным антидиабетическим препаратом и открывают новые возможности для улучшения исходов лечения у пациентов с СД2 в самых различных клинических ситуациях. Согласно правилам Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), каждый сахароснижающий препарат, помимо эффективности в отношении гликемического профиля, должен обладать безопасностью в отношении сердечно-сосудистой системы. В рамках заранее определенного анализа сердечно-сосудистой безопасности, включавшего 7 исследований SURPASS (4887 пациентов на тирзепатиде, 2328 в контрольной группе), наблюдалась тенденция к снижению риска MACE-4 на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,57–1,11), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 10% (ОР 0,90; 95% ДИ: 0,50–1,61) и общей смертности на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,51–1,25) [26]. Тем не менее отсутствие повышения кардиоваскулярного риска по сравнению с плацебо, в сочетании с положительными данными по улучшению других кардиометаболических факторов позволяет предположить благоприятное влияние тирзепатида на сердечно-сосудистую систему. Окончательные выводы о его кардиопротективных свойствах ожидаются по результатам крупномасштабного исследования SURPASS-CVOT, в рамках которого изучается как не меньшая эффективность, так и превосходство тирзепатида над дулаглутидом в снижении риска главной конечной точки MACE.

Результаты исследования SURPASS стали основанием для одобрения тирзепатида FDA 13 мая 2022 г.: первым одобренным самостоятельным показанием к его применению стало лечение СД2 в дополнение к диете и физической нагрузке с целью улучшения контроля гликемии.

Потенциал тирзепатида в лечении ожирения: результаты исследования SURMOUNT

Учитывая высокую экспрессию рецепторов ГИП в жировой ткани, минимальный риск гипогликемии благодаря его глюкозависимому механизму действия, а также выраженное снижение массы тела, отмеченное в исследовании SURPASS в группе тирзепатида, представлялось особо интересным и клинически важным для регистрации нового показания изучить препарат в когорте пациентов с ожирением как с наличием СД2, так и без него. Эта задача была решена в рамках серии работ SURMOUNT (The Study of Tirzepatide in Participants with Obesity or Overweight),

которые представляют собой масштабное «зонтичное» многоцентровое двойное РКИ III фазы, включающее 5 отдельных исследований [27]. Критериями исключения из этого РКИ были наличие СД (кроме SURMOUNT-2), изменение массы тела >5 кг в течение 90 дней до скрининга, предшествующее или планируемое бariatрическое хирургическое вмешательство, а также применение препаратов, способствующих снижению веса, за 90 дней до скрининга. Первичной конечной точкой служило процентное изменение массы тела от исходного уровня и достижение снижения массы тела на 5% или более, что определялось как клинически значимый эффект. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 для еженедельного подкожного введения тирзепатида в дозах 5 мг (n = 630), 10 мг (n = 636) или 15 мг (n = 636) либо плацебо (n = 643) в течение 72 нед. в дополнение к мерам по модификации образа жизни.

В исследовании SURMOUNT-1, включившем 2539 пациентов с ожирением (средний возраст 44,9 года, ИМТ 38 кг/м², 67,5% женщин, длительность наблюдения 72 нед.), тирзепатид продемонстрировал высокую эффективность в уменьшении массы тела. К концу исследования среднее относительное снижение веса составило -15,9% при применении 5 мг, -19,5% при использовании 10 мг и -20,9% при введении 15 мг тирзепатида, что значительно превосходило аналогичный показатель группе плацебо (-3,1%; p <0,0001; см. рис. 6). Уменьшение массы тела на 5% или более было достигнуто у 85, 89 и 91% участников, получавших тирзепатид 5, 10 и 15 мг соответственно, по сравнению с 35% в группе плацебо (p <0,0001). Показательно, что 50% пациентов в группе 10 мг и 57% в группе 15 мг достигли снижения массы тела на 20% или более, тогда как на плацебо аналогичное значение составило лишь 3% (p <0,0001). Также при применении тирзепатида было отмечено статистически значимое среднее уменьшение окружности талии: -14, -17,7 и -18,5 см при использовании доз 5, 10 и 15 мг соответственно против -4 см в группе плацебо с расчетной разницей -10,1, -13,8 и -14,5 см соответственно (p <0,0001) [28].

Таким образом, исследование SURMOUNT-1 показало беспрецедентно высокую степень снижения массы тела и уменьшения окружности талии на фоне лечения тирзепатида в рамках монотерапии у пациентов с ожирением, значительно превосходившую показатели в группе плацебо.

Учитывая тесную связь ожирения с СД2, исследование SURMOUNT-2 (n = 938) оценивало эффективность тирзепатида в дозах 10 и 15 мг у пациентов с избыточным весом / ожирением и СД2 (средний возраст 54,2 года, ИМТ 36,1 кг/м², 51% женщин, медиана наблюдения 72 нед.). Среднее снижение массы тела составило -12,8% при использовании 10 мг и -14,7% при применении 15 мг тирзепатида, что оказалось значительно больше аналогичного значения (-3,2%) в группе плацебо; p <0,0001; рис. 7). Снижение массы

тела на $\geq 5\%$ было достигнуто у 81,6 и 86,4% пациентов, применявших тирзепатид 10 мг и 15 мг соответственно, против 30,6% участников, получавших плацебо (p <0,0001). Вторичные конечные точки также продемонстрировали выраженные эффекты в группе тирзепатида: снижение веса на $\geq 10\%$ у 63–70% пациентов по сравнению с 8,7% в группе плацебо, на $\geq 15\%$ – у 41–52 против 2,6% (p <0,0001), на $\geq 20\%$ – у 23–34 против 1% (p <0,0001) [29]. Таким образом, исследование SURMOUNT-2 подтвердило высокую эффективность тирзепатида в снижении веса у пациентов с ожирением и СД2.

В исследовании SURMOUNT-3 (n = 579) продолжительностью 84 нед., включая 12-недельный вводный период интенсивной коррекции образа жизни (гипокалорийное питание, физическая активность, медицинское сопровождение) и последующие 72 нед. после рандомизации, приняли участие пациенты с ожирением (средний возраст 45,6 года, ИМТ 38,6 кг/м², 62,9% женщин). Участники, достигшие снижения массы тела на $\geq 5\%$ в течение вводного периода, были рандомизированы для получения тирзепатида или плацебо. Среднее уменьшение массы тела за начальный 12-недельный период составило -6,9%. Общее среднее снижение массы тела от начала исследования до его окончания (0–84 нед.) достигло -26,6% в группе тирзепатида против -3,8% в группе плацебо (p <0,0001; см. рис. 7). В период с момента рандомизации до 72-й недели (12–84-я недели) на фоне терапии тирзепатидом наблюдалось среднее снижение веса от исходного на 21,1%, тогда как в группе плацебо было зафиксировано увеличение веса на 3,3% (p <0,0001). Значительное снижение массы тела, на $\geq 5\%$ от исходного уровня (измеренного на момент рандомизации), к 84-й неделе отмечалось у 94,4% участников, получавших тирзепатид, по сравнению с 10,7% в группе плацебо (p <0,0001). Кроме того, уменьшение массы тела на ≥ 10 , ≥ 15 и $\geq 20\%$ было достигнуто соответственно у 88, 73,9 и 54,9% пациентов, использовавших тирзепатид, против 4,8, 2,1 и 1% в группе плацебо (p <0,0001) [30]. Исследование SURMOUNT-3 продемонстрировало, что интенсивная программа по изменению образа жизни в сочетании с применением тирзепатида позволяет достичь и поддерживать значительное снижение массы тела у пациентов с ожирением, причем более 90% участников достигают клинически значимого уменьшения веса.

В исследовании SURMOUNT-4 (n = 670) с медианой наблюдения 88 нед. (включая 36-недельный вводный период интенсивной программы здорового образа жизни и последующие 52 нед. после рандомизации) изучалась оптимальная тактика поддержания достигнутого веса. Участники (средний возраст 48 лет, ИМТ 38,4 кг/м², 70,6% женщин), у которых имелось снижение массы тела на фоне 36-недельной терапии тирзепатидом в максимальной дозе 15 мг, были рандомизированы для продолжения терапии тирзепатидом или перехода на плацебо. Среднее изменение массы

Исследование	SURMONT-1	SURMONT-2	SURMONT-3	SURMONT-4	SURMONT-5
N = число	2539	938	579	670	751
Средний возраст (лет)	44,9	54,2	45,6	48	44,7
ИМТ (КГ/м ²)	38	36,1	38,6	38,4	39,4
Медиана наблюдения	72 недель	72 недель	84 недель	88 недель	72 недели

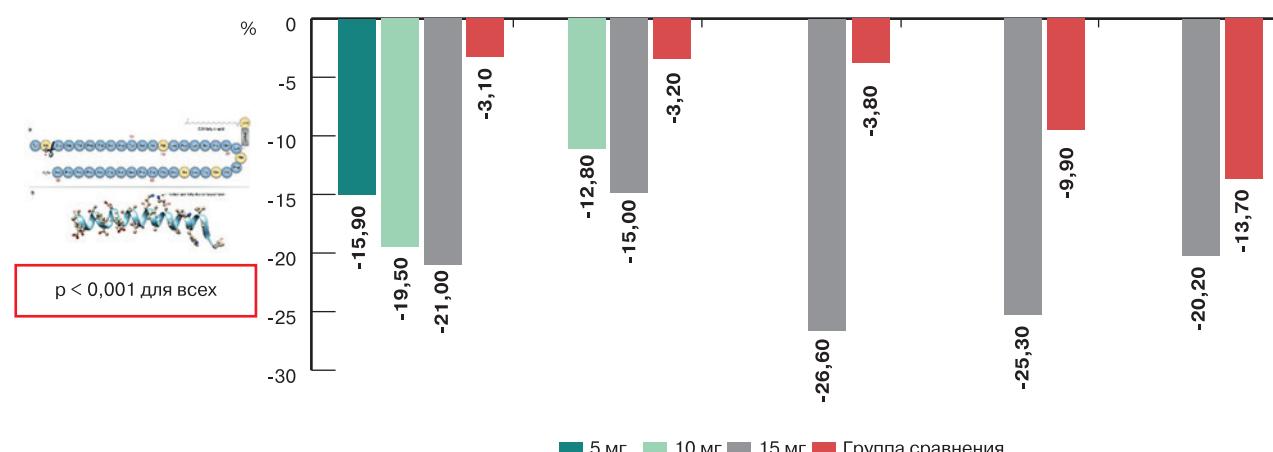


Рисунок 7. Динамика изменений массы тела на фоне применения терзепатида и плацебо в исследовательской программе SURMOUNT

тела от момента рандомизации (36–88-я недели) составило -6,7% в группе продолжения терапии тирзепатидом против +14,8% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Суммарный процент снижения массы тела за весь период наблюдения (0–88-я недели) равнялся 25,3% в группе тирзепатида против 9,9% в группе плацебо ($p < 0,0001$; см. *рис. 7*). К 88-й неделе 98,5% участников, получавших тирзепатид, достигли снижения массы тела $\geq 5\%$, по сравнению с 69% в группе плацебо. Значительное большинство участников в группе тирзепатида достигло снижения массы тела на $\geq 10\%$, ≥ 15 и $\geq 20\%$ (94, 87,1 и 72,6% соответственно), тогда как на фоне приема плацебо эти показатели были равны 44,4, 24 и 11,6% ($p < 0,0001$) [31]. Исследование SURMOUNT-4 показало, что продолжение терапии тирзепатидом после достижения значительного снижения веса на фоне коррекции образа жизни позволяет эффективно поддерживать достигнутый результат и предотвращать набор веса, в отличие от плацебо.

Особый интерес представляют данные исследования SURMOUNT-5 ($n = 750$, средний возраст 44,7 года, ИМТ 39,4 кг/м², 64,7% женщин), в котором тирзепатид сопоставлялся с семаглутидом (2,4 мг) – наиболее эффективным арГПП-1, одобренным для лечения ожирения. В ходе исследования участники были рандомизированы в соотношении 1:1 для еженедельного подкожного введения тирзепатида в дозах 10 или 15 мг либо максимально переносимой дозы семаглуттида (1,7 или 2,4 мг) в течение 72 нед. Среднее изменение массы тела к 72-й неделе составило -20,2% на фоне терапии тирзепатидом и -13,7% при лечении семаглуттидом ($p < 0,001$; см. *рис. 7*). Среднее изменение окружности талии было -18,4 см при применении тирзепатида

и -13 см при использовании семаглуттида ($p < 0,001$) [32]. У пациентов, получавших тирзепатид, отмечалась более высокая частота достижения снижения массы тела на 10, 15 и 20% по сравнению с группой семаглуттида. Таким образом, исследование SURMOUNT-5 выяснило превосходство тирзепатида над семаглуттидом в достижении более выраженного снижения массы тела и окружности талии у пациентов с ожирением без СД, подтвердив его лидирующую позицию в терапии ожирения среди одобренных средств медикаментозной терапии.

Исследования серии SURMOUNT убедительно показали высокую эффективность тирзепатида в терапии ожирения и избыточной массы тела. Во всех исследованиях этот препарат вызывал значительное и устойчивое снижение массы тела, превосходящее как плацебо, так и другие современные препараты для лечения ожирения, в частности семаглуттиды. Дополнительно тирзепатид способствует уменьшению окружности талии и поддержанию достигнутого снижения веса, что имеет важное значение для долгосрочного управления ожирением и уменьшения связанных с ним рисков для здоровья. Данные, полученные в этих исследованиях, открывают новые перспективы в лечении ожирения, позиционируя тирзепатид как один из наиболее эффективных фармакологических инструментов в этой области. Результаты исследования SURMOUNT стали основанием для регистрации второго самостоятельного показания к применению тирзепатида – лечение ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или избыточной массы тела (ИМТ ≥ 27 кг/м²) при наличии как минимум одного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

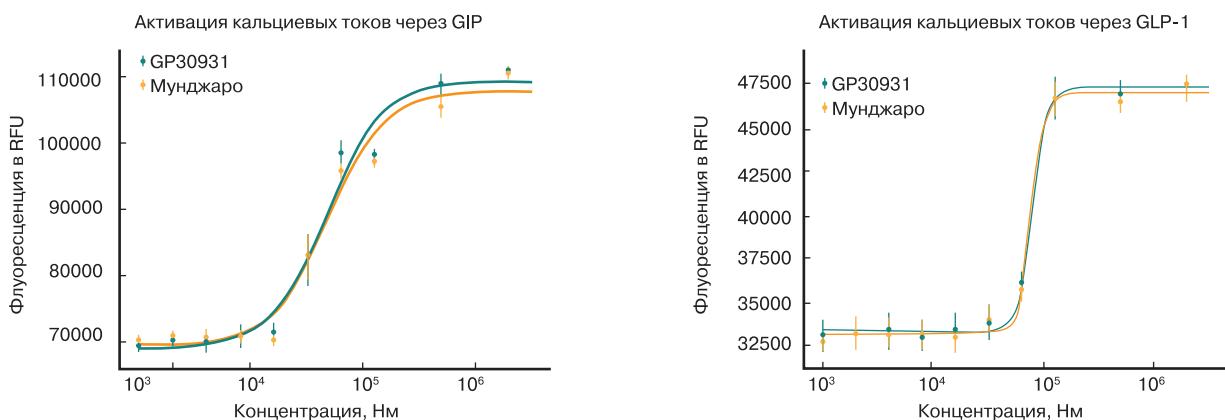


Рисунок 8. Клеточный тест «Активация кальциевых токов через ГИП и ГПП-1»: усредненные кривые «доза – эффект» (Mean ± SEM).

Примечание: ГИП/ГПП – глюкозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), ГЛП-1/ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1. Адаптировано из [33]

Возможности применения отечественного тирзепатида в клинической практике

Учитывая высокую распространенность ожирения и СД2 в России, а также крайне негативное влияние этих состояний на продолжительность и качество жизни, вопрос доступности терапии тирзепатидом является критически важным для отечественных пациентов. На данный момент единственный препарат, содержащий тирзепатид, под торговым наименованием Mundjaro® (Мунджаро®), официально не зарегистрирован на территории РФ и Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и не поставляется в страны Союза. Это стимулировало российские фармацевтические компании к разработке собственных дженериков тирзепатида с целью обеспечения пациентов этим передовым лекарственным средством.

В 2025 г. компанией ГЕРОФАРМ был зарегистрирован тирзепатид под торговым наименованием Седжаро®. Комплексное исследование, проведенное с использованием ортогональных методов, подтвердило, что препараты Седжаро® и Mundjaro® являются структурно идентичными, имеют сопоставимый профиль примесей и демонстрируют биологическую эквивалентность. Функциональная и метаболическая эквивалентность препаратов была достоверно подтверждена в двух клеточных тестах, отражающих фармакологически релевантные механизмы действия тирзепатида, – активацию рецепторов ГПП-1 и ГИП [33] (рис. 8).

Таким образом, регистрация препарата Седжаро® создает предпосылки к повышению доступности современной и эффективной терапии ожирения и СД2 в России, предоставляя пациентам аналог оригиналь-

ного препарата с доказанной структурной, биологической, функциональной и метаболической эквивалентностью.

Заключение

СД2 и ожирение представляют собой две взаимосвязанные метаболические пандемии, формирующие глобальную угрозу для здоровья населения и оказывающие многогранное негативное воздействие на заболеваемость, смертность и общее качество жизни. Эти часто сосуществующие состояния характеризуются комплексом патофизиологических нарушений, среди которых особое место занимает дефект инкретинового ответа. Он проявляется как при СД2, так и при ожирении, затрагивая ключевые механизмы регуляции углеводного обмена. Основными инкретинами, участвующими в поддержании гомеостаза глюкозы, являются ГПП-1 и ГИП. Обладая различными, но комплементарными эффектами, эти гормоны играют критически важную роль в поддержании гликемического контроля. В последние десятилетия фармацевтическая индустрия достигла значительного прогресса в разработке препаратов с инкретиновой активностью. К наиболее перспективным среди них в настоящее время относится тирзепатид – первый в своем классе двойной агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП, чье одобрение в мае 2022 г. ознаменовало начало новой эры в лечении метаболических заболеваний. Тирзепатид, получивший неофициальное название «твинкретин», демонстрирует выдающуюся эффективность как в отношении контроля гликемии, так и в снижении массы тела, что делает его мощным инструментом для комплексного управления СД2 и ожирением, а также для уменьшения кардиометаболических рисков.

Литература/References

1. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: Global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant.* 2025;gfa177. doi: 10.1093/ndt/gfa177.
2. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus—an overview. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1882. doi: 10.3390/ijms25031882.
3. Ahren B. DPP-4 inhibition and the path to clinical proof. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:376. doi: 10.3389/fendo.2019.00376.
4. Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(Suppl. S1):5–21. doi: 10.1111/dom.13129.
5. Yang J, Gu Y, Chen H, Wang H, Hong L, Li B, Yang L. Tirzepatide's innovative applications in the management of type 2 diabetes and its future prospects in cardiovascular health. *Front Pharmacol.* 2024;15:1453825. doi: 10.3389/fphar.2024.1453825.
6. Muzurovic EM, Volcanssek S, Tomsic KZ, Janez A, Mihailidis DP, Rizzo M et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity/metabolic syndrome, prediabetes/diabetes and non-alcoholic fatty liver disease-current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2022;27:10742484221146371. doi: 10742484221146371.

7. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15–30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009.
8. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D 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.
9. Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T, Tadross J, Sukthankar T, Girish M et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the hypothalamus regulate food intake. *Cell Metab.* 2019;30(5):987–96.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2019.07.013.
10. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, Waldner RC, DiMarchi RD, Muller TD et al. Recent advances in incretin-based pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:838410. doi: 10.3389/fendo.2022.838410.
11. Yu X, Chen S, Funcke JB, Straub LG, Pirro V, Emont MP et al. The GIP receptor activates futile calcium cycling in white adipose tissue to increase energy expenditure and drive weight loss in mice. *Cell Metab.* 2025;37(1):187–204.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2024.11.003.
12. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1431292. doi: 10.3389/fendo.2024.1431292.
13. Heimbürger SM, Bergmann NC, Augustin R, Gasbjerger LS, Christensen MB, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and cardiovascular disease. *Peptides.* 2020;125:170174. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170174.
14. Gasbjerger LS, Helsted MM, Hartmann B, Jensen MH, Gabe MBN et al. Separate and combined glucometabolic effects of endogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide 1 in healthy individuals. *Diabetes.* 2019;68(5):906–17. doi: 10.2337/db18-1123.
15. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: A novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):225. doi: 10.1186/s12933-021-01412-5.
16. Michałowska J, Miller-Kasprzak E, Bogdanski P. Incretin hormones in obesity and related cardiometabolic disorders: The clinical perspective. *Nutrients.* 2021;13(2):351. doi: 10.3390/nu13020351.
17. Psaltis JP, Marathe JA, Nguyen MT, Le R, Bursill CA, Marathe CS et al. Incretin-based therapies for the management of cardiometabolic disease in the clinic: Past, present, and future. *Med Res Rev.* 2025;45(1):29–65. doi: 10.1002/med.22070.
18. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernandez Lando L et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): A double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10295):143–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
19. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Perez Manghi FC, Fernandez Lando L, Bergman BK et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503–15. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
20. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, Frias JP, Fernandez Lando L, Brown K et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): A randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10300):583–98. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
21. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J et al. Tirzepatide versus insulin glargin in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): A randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10313):1811–24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
22. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargin on glycemic control in patients with type 2 diabetes: The SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(6):534–45. doi: 10.1001/jama.2022.0078.
23. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): A double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):623–33. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00188-7.
24. Kadokawa T, Chin R, Ozeki A, Imaoka T, Ogawa Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): A multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):634–44. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00187-5.
25. Zeitler P, Galindo RJ, Davies MJ, Bergman BK, Thieu VT, Nicolay C et al. Early-onset type 2 diabetes and tirzepatide treatment: A post hoc analysis from the SURPASS clinical trial program. *Diabetes Care.* 2024;47(6):1056–64. doi: 10.2337/dc23-2356.
26. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: A pre-specified meta-analysis. *Nat Med.* 2022;28(3):591–98. doi: 10.1038/s41591-022-01707-4.
27. Hamza M, Papamargaritis D, Davies MJ. Tirzepatide for overweight and obesity management. *Expert Opin Pharmacother.* 2025;26(1):31–49. doi: 10.1080/14656566.2024.2436595.
28. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205–16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
29. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D et al.; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10402):613–26. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
30. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: The SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(11):2909–18. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w.
31. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY et al.; SURMOUNT-4 Investigators. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: The SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2024;331(1):38–48. doi: 10.1001/jama.2023.24945.
32. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E et al.; SURMOUNT-5 Trial Investigators. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2025;393(1):26–36. doi: 10.1056/NEJMoa2416394.
33. Луговик И.А., Бабина А.В., Арутюнян С.С., Ермолаева Д.О., Сапарова В.Б., Кобелева Т.Н. с соавт. Первый дженерик тирзепатида GP30931: физико-химическое и биологическое сходство с референтным лекарственным средством. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2025;14(2):54–74. doi: 10.33380/2305-2066-2025-14-2-2084

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

*Автор, ответственный за переписку: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 21.09.2025. Рецензия получена 15.10.2025. Принята к публикации 29.10.2025.

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

Tatyana Yu. Demidova – D. 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; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***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: maremizm@gmail.com

Received: 21.09.2025. Revision Received: 15.10.2025. Accepted: 29.10.2025.

Применение метода комплексной антропометрии в лечении и профилактике алиментарно-зависимых заболеваний

**Бурляева Е.А.^{1, 2, 3}, Выборная К.В.¹, Елизарова Е.В.², Никитюк Д.Б.^{1, 2, 4},
Тутельян В.А.^{1, 2, 4}, Белаковский М.С.³**

¹ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

³ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», г. Москва

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва

Цель представленного обзора – анализ системы комплексного антропометрического исследования в клинической практике. Изучена фундаментальная непериодическая литература по антропометрии и диетологии, осуществлен поиск научных публикаций с помощью библиотечных платформ eLIBRARY, PubMed, Elsevier по ключевым словам «антропометрия», «состав тела», «ожирение», «саркопения», «биомпедансометрия». Освещены актуальные методы оценки физического развития человека, применяемые в клинической практике с целью изучения пищевого статуса человека и определения рисков развития и профилактики алиментарно-зависимых заболеваний, а также используемые в процессе диетотерапии больных, нуждающихся в оказании медицинской помощи по профилю «диетология». Представлена система комплексного антропометрического исследования в клинической практике. Эта система имеет практическое приложение во многих областях медицины и позволяет систематизировать многообразие антропометрических исследований для оценки пищевого статуса человека.

Ключевые слова: ожирение, саркопения, антропометрия, биомпедансометрия, состав тела, скелетно-мышечная масса, жировая масса, антропонутрициология.

Для цитирования: Бурляева Е.А., Выборная К.В., Елизарова Е.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А., Белаковский М.С. Применение метода комплексной антропометрии в лечении и профилактике алиментарно-зависимых заболеваний. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(3): 24–40. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-04



Application of the method of complex anthropometry in the treatment and prevention of alimentary-dependent diseases

**Burlyaeva E.A.^{1, 2, 3}, Vibornaya K.V.¹, Elizarova E.V.², Nikityuk D.B.^{1, 2, 4},
Tutelyan V.A.^{1, 2, 4}, Belakovskiy M.S.³**

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

³Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴RUDN University, Moscow, Russia

The aim of the review is to analyze the system of complex anthropometric research in clinical practice. Fundamental non-periodical literature on anthropometry and dietetics was studied, a search for scientific publications was carried out using the library platforms eLIBRARY, PubMed, Elsevier using the keywords anthropometry, body composition, obesity, sarcopenia, bioimpedanceometry. The article presents from a modern standpoint the current methods for assessing the physical development of a person, used in clinical practice to study the nutritional status of a person, assess the risks of development and prevention of alimentary-dependent diseases, as well as used in the process of diet therapy of patients who need medical care in the profile of "Dietetics". The system of complex anthropometric research in clinical practice is presented. This system in clinical practice is applicable in many areas of medicine and allows systematizing the diversity of anthropometric studies to assess the nutritional status of a person.

Key words: obesity, sarcopenia, anthropometry, bioimpedanceometry, body composition, skeletal muscle mass, fat mass, anthroponutrition.

For citation: Burlyaeva E.A., Vibornaya K.V., Elizarova E.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A., Belakovskiy M.S. Application of the method of complex anthropometry in the treatment and prevention of alimentary-dependent diseases. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 24–40. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-04

Введение

У большинства населения России отмечается несоответствие между низким уровнем физической

активности и повышенным потреблением высококалорийных пищевых продуктов при существенном снижении обеспеченности организма эссенциальны-

ми пищевыми веществами. Эти изменения в рационе приводят к увеличению массы тела преимущественно за счет жирового компонента и к развитию ожирения [1]. Другой формой нарушения пищевого статуса является недостаточное питание (гипотрофия), для которого типичны нарушения, обусловленные частичным или значительным дефицитом поступающей с пищей энергии и отдельных нутриентов и возникающие при количественной или качественной неадекватности питания, несбалансированности рациона [2].

Особое внимание последнее время уделяется саркопении. Это прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мышечной ткани, сопровождающееся ускоренной потерей мышечной массы и ее функции, что приводит к учащению неблагоприятных исходов, таких как снижение толерантности к физической нагрузке, мышечная слабость, падения, смерть. Прогрессированию процесса способствуют как модифицируемые факторы риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность), так и не модифицируемые (пожилой возраст, генетическая предрасположенность) [3]. Вариантом совокупности двух состояний – ожирения и недостаточности питания – является саркопеническое ожирение, которое определяется как клиническое и функциональное состояние, характеризующееся снижением мышечной массы и силы и развивающееся одновременно с увеличением процента жировой ткани более 25% от общей массы тела у мужчин и более 35% у женщин [4]. По данным Росстата, на 2018 г. избыточная масса тела имелась у 46,9% мужчин и 34,7% женщин в нашей стране. Ожирением при этом страдают 17,8% мужчин и 24,5% женщин. Недостаточная масса тела выявляется у 0,7% мужчин и у 1,9% женщин, а характеристикам нормы соответствуют только 34 и 38,1% представителей мужского и женского пола соответственно [5, 6].

Многочисленными исследованиями доказано, что отклонения от нормальных значений индекса массы тела (ИМТ) сопряжены со множеством алиментарно-зависимых заболеваний (А33). Ожирение и избыточная масса тела часто выступают фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа (СД2), дислипидемии, подагры, некоторых видов рака, артрозов. Гипотрофии сопутствуют анемия, гиперхолестеринемия, остеопороз и остеопения. Новое направление науки – антропонутрициология – изучает взаимосвязь питания и антропометрических характеристик человека, риски развития А33 в зависимости от особенностей строения тела. Таким образом, одним из объективных показателей здоровья населения является пищевой статус, отражающий соответствие физической активности оптимальности питания [5, 6].

Рациональная комбинация физикальных, лабораторных и инструментальных методов исследования позволяет своевременно установить диагноз и начать эффективное лечение в кратчайшие сроки. В связи

со значительным прогрессом в развитии медицины и смежных с ней дисциплин наибольшее распространение получили современные высокотехнологичные методы диагностики, которые не требуют длительной дополнительной подготовки пациента и значительных временных затрат, а также не вызывают изменений в функционировании отдельных органов и систем. К таким методам можно отнести неинвазивный метод исследования – биоимпедансный анализ состава тела человека [7].

Физическое развитие – это совокупность морфологических и функциональных свойств организма, отражающих процесс его роста и развития. Для оценки физического развития измеряют и оценивают соматометрические (длина и масса тела, окружность грудной клетки), физиометрические (артериальное давление, пульс, частота дыхания, сила кисти рук, жизненная емкость легких) и соматоскопические (степень развития подкожно-жирового слоя, форма грудной клетки, ног, стопы, вид осанки) показатели физического развития [8]. Дополнительным методом антропометрической оценки служит определение компонентного состава тела расчетным или аппаратным методами [7, 9, 10–12].

В антропометрических (соматометрических) измерениях в клинической практике принято выделять два уровня – обязательный и дополнительный. Обязательный уровень включает измерение массы тела (кг), роста (см), ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), обхват талии (ОТ, см), обхват бедер (ОБ, см), расчет индекса соотношения ОТ/ОБ, дополнительный уровень – определение толщины кожно-жировых складок (КЖС, мм), обхватных размеров туловища, верхней и нижней конечностей (см), поперечных диаметров туловища, верхней и нижней конечностей (см), содержания жировой, мышечной и костной массы тела (кг, %) [9–12].

Порядок проведения антропометрических исследований

В помещении, где выполняются антропометрические измерения, температура воздуха должна быть не ниже 18 °C, место исследований – хорошо освещенным, пол – ровным. Измеряемого устанавливают прямо, без напряжения мышц, ступни должны соприкасаться пятками, а расстояние между носками составлять 15–20 см. Спина выпрямлена, грудь выдается вперед, плечи не должны быть подняты или чрезмерно опущены, руки выпрямлены и прижаты к телу, пальцы рук вытянуты вдоль тела. Исследуемый держит голову так, чтобы глазнично-ушная горизонталь (линия, проходящая через козелок ушной раковины и наружный нижний край глазницы) проходила параллельно полу. Во время измерения предпочтительно, чтобы обследуемый был раздет до нижнего белья и не менял установленного положения тела [10, 13, 14]. Полученные при измерении показатели следует вносить в бланк комплексного антропометрического исследования в клинической практике (табл. 1).

Таблица 1. Бланк комплексного антропометрического исследования в клинической практике

ФИО										
Возраст										
Дата обследования										
Диагноз										
Показатель	Результат	Интерпретация результатов								
		Степень гипотрофии	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Степень ожирения	Риск АЗЗ	Риск переломов тел позвонков	Саркопения		
Легкая		Средняя	Тяжелая	I				Пресаркопения	Саркопения	Выраженная саркопения
Рост, мм										
Масса тела, кг										
ИМТ, кг/м ²										
Рекомендуемая масса тела, кг										
Отклонение фактической от рекомендуемой массы тела, %										
Обхватные размеры (окружности), см:										
талии										
бедер										
плеча										
предплечья										
бедра										
голени										
голени, для лиц старше 55 лет										
расчет окружности мышц плеча, мм										
индекс талии и бедер (ОТ/ОБ)										
Кожно-жировые складки, мм:										
1 на спине										
2 на груди										
3 на передней брюшной стенке										
4 на задней поверхности плеча										
5 на передней поверхности плеча										
6 на передней поверхности предплечья										
7 на бедре										
8 на голени										
9 на кисти										
на задней поверхности плеча										
Диаметры конечностей, см:										
плеча										
предплечья										
бедра										
голени										
Расчет индекса тощей массы скелетных мышц по данным биоимпедансометрии										
жировая масса	кг	%								
масса подкожного жира	кг	%								
масса висцерального жира	кг	%								
безжировая масса тела	кг	%								
мышечная масса	кг	%								
костная масса	кг	%								
общее количество жидкости	кг	%								
внутриклеточная жидкость	кг	%								
внеклеточная жидкость	кг	%								

Рост (длина тела) – уровень наиболее высоко расположенной точки темени (верхушечной точки) при удерживании головы в горизонтальной плоскости над полом. Измерения осуществляют при помощи ростомера в положении измеряемого стоя. Возможны изменения роста в течение дня, так как продолжительное стояние уменьшает длину тела, а лежачее положение, наоборот, ее увеличивает. Измерение проводят с точностью до 1 см. При фиксации результатов измерения роста необходимо уточнить максимальный рост в молодом возрасте (25 лет) и/или при последнем предыдущем измерении роста. При снижении роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см и более за весь период жизни следует заподозрить компрессионные переломы тел позвонков.

Измерение массы тела проводят с помощью напольных медицинских весов. Возможны изменения этого показателя в течение дня. Измерение массы тела проводят с точностью до 0,1 кг.

Стремительное увеличение параметров тела может сопровождаться появлением на коже дефектов в виде волнистых полос (стрий, растяжек) разной ширины и направленности контрастного цвета. При интенсивном увеличении роста отмечаются горизонтально расположенные стрии преимущественно в области спины. При стремительном увеличении массы тела полосы имеют вертикальную или косую направленность. Стрии могут иметь разнообразную окраску от белой до сине-фиолетовой. Первое время после появления на теле (6–8 мес.) они имеют яркий цвет, розовый или красный. Затем они светлеют вплоть до белого цвета, что особенно заметного на загорелой коже [10, 13, 14].

Обхватные размеры (обхваты, окружности) туловища и конечностей измеряются с помощью прорезиненной сантиметровой ленты в положении измеряемого стоя на выпрямленных ногах. Сантиметровая лента для измерения обхватных размеров туловища и конечностей должна содержать металлические нити, препятствующие ее растягиванию во время эксплуатации, и хорошо видимые деления. Необходимо сравнивать показатели ленты с металлической метровой линейкой после каждого 100 измерений; при несоответствии показателей длины лента должна быть заменена на новую. Во время измерения сантиметровая лента накладывается внахлест, при этом она должна плотно прилегать к телу, но не деформировать мягкие ткани.

ОТ измеряется строго в горизонтальной плоскости по середине расстояния между нижним краем 10 ребра и верхним краем подвздошного гребня тазовой кости (рис. 1). У тучных людей невозможно определить самое узкое место, обозначающее естественную талию, поэтому сантиметровую ленту накладывают на 5–6 см выше подвздошного гребня.

ОБ измеряется в горизонтальной плоскости: лента сзади накладывается на наиболее выступающие точки задней поверхности ягодиц, сбоку и спереди идет строго горизонтально.

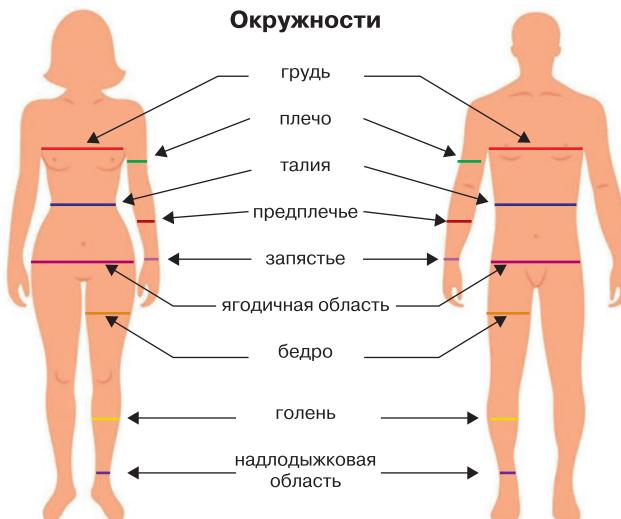


Рисунок 1. Определение обхватных размеров

Определение обхватных размеров туловища проводят с точностью до 0,5 см.

Обхват (окружность) плеча измеряется в горизонтальной плоскости при свободно опущенной руке в спокойном состоянии в месте наибольшего развития мускулатуры.

Обхват (окружность) предплечья определяют в верхней его трети при опущенной расслабленной руке в месте наибольшего развития мышц.

Обхват (окружность) бедра измеряется в горизонтальной плоскости под ягодичной складкой.

Обхват (окружность) голени определяют в горизонтальной плоскости в месте наибольшего развития икроножной мышцы [10, 13, 14].

Измерения обхватных размеров конечностей выполняют с точностью до 0,3 см.

Все измерения кожно-жировых складок (калиперометрия) проводят на правой стороне тела человека (рис. 2а) посредством калипера (рис. 2б, 2в, 2г). При этом необходима точная ориентация складки на участке тела, правильный ее захват рукой измеряющего, оптимальные высота складки и нажим инструментом.

Кожно-жировая складка (КЖС) на спине измеряется под нижним углом лопатки (направление складки косое, примерно под углом 45° к горизонтальной плоскости).

КЖС на груди (диагональная складка) измеряется на уровне латерального края большой грудной мышцы, берется посередине между передней подмышечной линией и соском (измеряется только у лиц мужского пола).

КЖС на передней брюшной стенке (животе) измеряется в горизонтальной плоскости на уровне пупка, примерно на расстоянии 5 см от него.

КЖС на задней поверхности плеча (КЖС трицепса) измеряется в области трицепса по оси плеча, при этом следует убедиться, что не захвачена мышца, оттянув складку. Направление складки вертикальное. Рука располагается вдоль туловища и должна быть расслаблена.

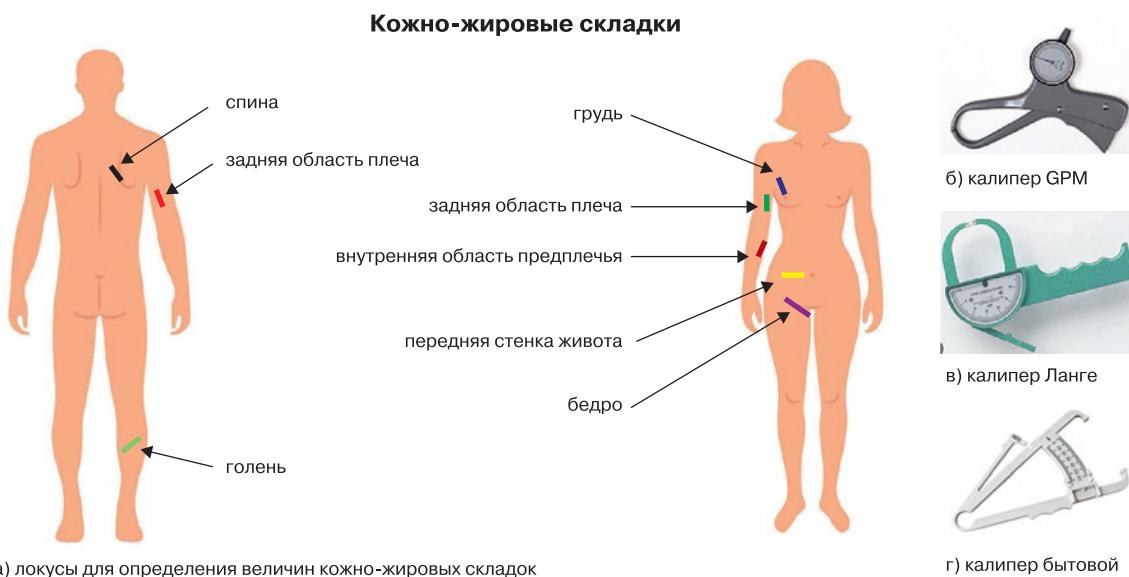


Рисунок 2. Локусы и калиперы для определения величин кожно-жировых складок

КЖС на передней (внутренней) поверхности плеча (КЖС бицепса) измеряется в области бицепса на уровне верхней трети плеча. Направление складки вертикальное. Рука располагается вдоль туловища и должна быть расслаблена.

КЖС на передней поверхности предплечья измеряется на внутренней поверхности правого предплечья в наиболее широком месте. Направление складки вертикальное. Рука располагается вдоль туловища и должна быть расслаблена.

КЖС на бедре измеряется у основания бедра параллельно ходу паховой складки в косом направлении. Измеряемый сидит на стуле, ноги согнуты в коленных суставах под прямым углом.

КЖС на голени измеряют по заднебоковой стороне голени сразу под коленным суставом в косом направлении. Обследуемый сидит на краю стула.

КЖС на кисти измеряется на тыльной поверхности кисти на уровне дистального эпифиза (головки) пястной кости третьего пальца.

Измерения величин КЖС туловища и конечностей проводят с точностью до 1 мм [10, 13, 14].

Измерение диаметров (дистанций) конечностей (рис. 3а) выполняют большим толстотным циркулем или планшетным циркулем (рис. 3б, 3в). Большой толстотный циркуль состоит из двух металлических пластин дугообразной формы, соединенных с одного конца винтом, противоположные свободные концы

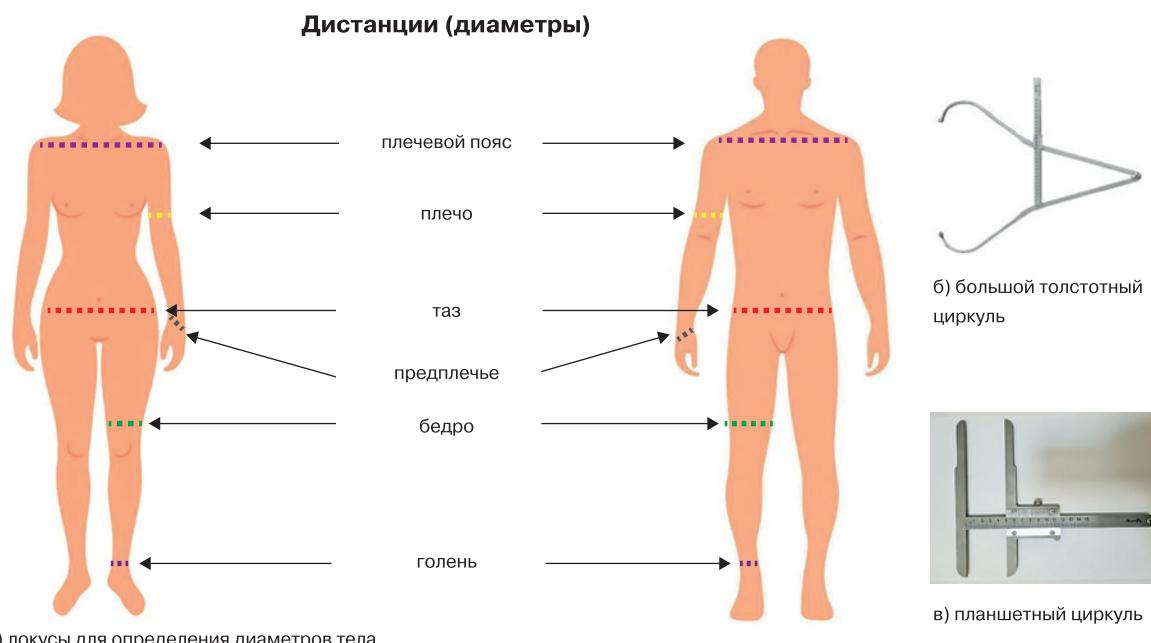


Рисунок 3. Локусы и циркули для определения диаметров тела

которых имеют закругленное утолщение. В середине левой пластины укреплена линейка с миллиметровыми и градусными значениями. Для получения более точных данных костного размера в процессе измерения мягкие ткани слегка прижимаются свободными концами пластин. Планшетный циркуль представляет собой металлическую линейку с миллиметровыми делениями и перпендикулярно укрепленной на одном конце неподвижной ножкой. Вторая ножка подвижна, прикреплена к муфте, передвигающейся вдоль линейки. Во ходе измерения мягкие ткани слегка прижимаются для получения более точного получения «костного размера».

Поперечный диаметр дистальной части плеча – наибольшее расстояние между латеральным и медиальным надмыщелками плечевой кости.

Поперечный диаметр дистальной части предплечья – наибольшее расстояние между шиловидными отростками лучевой и локтевой костей.

Поперечный диаметр дистальной части бедра – наибольшее расстояние между медиальными и латеральными надмыщелками бедренной кости.

Поперечный диаметр дистальной части голени – наибольшее расстояние между выступающими точками лодыжек большеберцовой и малоберцовой костей.

Измерения диаметров конечностей проводят с точностью до 0,3 см [10, 13, 14].

Определение компонентного состава тела человека

Жировая масса тела (ЖМТ) служит отражением количества всех липидов организма. Принято выделять подкожный и висцеральный жир в теле человека. В момент рождения относительное содержание жира в организме составляет 10–15% массы тела независимо от пола, к 6-му месяцу оно увеличивается до 30% и затем постепенно снижается. К 5–6 годам у человека начинают формироваться половые различия в развитии жироотложения с соответствующими изменениями формы тела. В дальнейшем с возрастом абсолютное количество жировой массы устойчиво растет, а в процессе старения после 65 лет начинает постепенно уменьшаться [7].

Подкожная жировая ткань распределена вдоль поверхности тела относительно равномерно. Висцеральный (внутренний, абдоминальный) жир сосредоточен преимущественно в брюшной полости. Многочисленными исследованиями показано, что риск развития многих алиментарно-зависимых заболеваний возрастает при избыточном накоплении висцерального жира. Массу тела условно можно представить как сумму *тощей (безжировой) массы тела* (ТМТ, БМТ) и ЖМТ. ТМТ человека представлена белком, водой и минеральными веществами. У здорового человека ТМТ имеет постоянный состав: вода – 72–74%, белок – около 20%, калий – 60–70 ммоль/кг у мужчин и 50–60 ммоль/кг у женщин. На ТМТ в организме человека в норме при-

ходится 75–91% от массы тела (в среднем 83%). Она состоит из скелетной мускулатуры (30%), массы висцеральных органов (20%), костной ткани (7%). Этот показатель увеличивается в период роста организма, является относительно стабильным показателем в зрелом возрасте и может снижаться в процессе старения. Снижение ТМТ на 40% от нормального уровня считается несовместимым с жизнью [15].

Активная клеточная масса (АКМ) является частью *тощей массы* и состоит из мышц, органов, мозга и нервных клеток. АКМ – важная компонента тела, которая служит мерой адаптационного резерва организма и достигает в среднем 30–40% массы тела [7].

Мышечная масса тела (ММТ) зависит от уровня физической подготовки и пищевого фактора и составляет 30% от ТМТ или 80% от АКМ [16, 17]. Относительное содержание мышечной массы в организме человека – одна из ключевых характеристик физической работоспособности наряду с относительным содержанием жировой массы. Мышцы играют важную роль в процессе обмена веществ и определяют величину основного обмена.

Показатель общего количества жидкости (ОКЖ) в организме выступает критерием гидратации тела. Вода с растворенными в ней веществами находится во всех клетках и межклеточном пространстве организма. Она осуществляет транспортировку питательных веществ и вывод токсинов, служит основной составляющей механизма теплорегуляции тела. В норме содержание всех жидкостей в организме для взрослого человека по отношению к массе тела составляет 45–60% для женщин и 50–65% для мужчин. Эта разница обусловлена тем, что мужчины, как правило, имеют более выраженную мышечную массу, которая, в свою очередь, содержит большее количество жидкости, чем жировая ткань. У людей атлетического типа этот показатель на 5% больше среднего по той же причине.

На *внутриклеточную жидкость* приходится приблизительно 2/3 массы тела. Она необходима для осуществления основных жизненных процессов. Внутриклеточная жидкость состоит из воды с растворенными в ней ионами и малыми молекулами: солями, сахарами, аминокислотами, жирными кислотами, нуклеотидами, витаминами и газами. Доля объема внутриклеточной жидкости – приблизительно 55–70% от общего объема жидкостей (жидких сред) организма.

Внеклеточная жидкость (ВКЖ) включает плазму крови, интерстициальную жидкость, лимфу и жидкости третьего пространства (желудочный сок, моча, жидкые фракции содержимого кишечника, жидкости, связанной в отечных тканях, внутриглазная, синовиальная и спинномозговая жидкости и др.). ВКЖ состоит из воды, содержит протеины и минеральные вещества, причем доля воды составляет 94% от объема плазмы крови и 99% от объема интерстициальной жидкости.

Интерстициальная жидкость (тканевая жидкость) – жидкость, находящаяся в пространстве между клетками организма, через которую кислород, диоксид углерода и растворенные вещества поступают в клетки и удаляются из них. Интерстициальная жидкость составляет обычно 31% от внеклеточной жидкости.

Используя измеренные в процессе антропометрии параметры, можно определить компонентный состав тела путем вычисления количества массы жировой, мышечной и костной тканей с использованием ниже-приведенных формул, предложенных J. Matiegka (1921) в модификации НИИ антропологии МГУ им. М. В. Ломоносова (1970) [9, 18].

1. Определение **площади поверхности тела (ПТ):**

$$ПТ, м^2 = 1 + \frac{(h, см - 160) + m, кг}{100},$$

где ПТ – площадь поверхности тела ($м^2$);
h – рост (см); m – масса тела (кг).

2. Определение **абсолютного количества жировой массы тела (ЖМТ):**

- для мужчин:

$$ЖМТ, кг = \frac{(d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5 + d_6 + d_7 + d_8), мм \times 1,3 ПТ}{16},$$

- для женщин:

$$ЖМТ, кг = \frac{(d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5 + d_6 + d_7 + d_8), мм \times 1,3 ПТ}{14},$$

где ЖМТ – количество жировой массы (кг);
 $d_1 \dots d_8$ – толщина кожных жировые складок (мм): на спине под нижним углом лопатки (d_1), на задней поверхности плеча над трицепсом (d_2), на передней (внутренней) поверхности плеча над бицепсом (d_3), на передней (внутренней) поверхности предплечья (d_4), на груди (измеряется только у мужчин) (d_5), на животе (d_6), на бедре (d_7), на голени (d_8); ПТ – поверхность тела ($м^2$).

У мужчин при расчете учитывают 8 кожно-жировых складок, у женщин – 7, исключая кожно-жировую складку на груди.

3. Определение **относительного количества жировой массы:**

$$ЖМТ, \% = \frac{ЖМ, кг}{МТ, кг} \times 100\%,$$

4. определение **массы подкожного жира** (подкожной жировой массы, ПЖМ):

- для мужчин:

$$ПЖМ, кг = \left(\frac{(d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5 + d_6 + d_7 + d_8), мм}{16} - \frac{d_9, мм}{2} \right) \times 1,3 ПТ,$$

- для женщин:

$$ПЖМ, кг = \left(\frac{(d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5 + d_6 + d_7 + d_8), мм}{14} - \frac{d_9, мм}{2} \right) \times 1,3 ПТ,$$

где ПЖМ – масса подкожного жира, кг; d_9 – кожно-жировая складка на кисти, мм; ПТ – поверхность тела, $м^2$.

5. Определение **относительного количества подкожного жира** (подкожной жировой массы, ПЖМ):

$$ПЖМ, \% = \frac{ПЖМ, кг}{МТ, кг} \times 100\%,$$

6. Определение **количества массы висцерального жира** (висцеральной жировой массы, ВЖМ):

$$ВЖМ, кг = ЖМТ, кг - ПЖМ, кг,$$

7. Определение **относительного количества висцерального жира** (висцеральной жировой массы, ВЖМ):

$$ВЖМ, \% = ЖМТ, \% - ПЖМ, %,$$

8. Определение **абсолютного количества безжировой массы тела (тощей массы, ТМТ):**

$$ТМТ, кг = МТ, кг - ЖМТ, кг$$

9. Определение относительного количества **безжировой массы тела (тощей массы, ТМТ):**

$$ТМТ, \% = \frac{ТМТ, кг}{МТ, кг} \times 100\%,$$

10. Определение **абсолютного количества мышечной массы (ММТ):**

$$ММТ, кг = 6,5 \times h, см \times \left(\frac{\sum_{1}^{4} \text{обх}}{25,12} - \frac{\sum_{1}^{5} \text{скл}}{100} \right) / 1000,$$

где ММТ – количество мышечной массы (кг);
h – рост (см); $\sum(1-4)$ обх – сумма величин обхватов (окружностей) плеча, предплечья, бедра, голени (см);
 $\sum(1-5)$ скл – сумма величин кожно-жировых складок (на задней поверхности плеча, на передней (внутренней) поверхности плеча, на передней (внутренней) поверхности предплечья, на бедре, на голени) (мм).

11. Определение **относительного содержания мышечной массы тела:**

$$ММТ, \% = \frac{ММТ, кг}{МТ, кг} \times 100\%,$$

12. Определение **абсолютного количества костной массы тела (КМТ):**

$$КМТ, кг = 1,2 \times h, см \times \left(\frac{\sum_{1}^{4} \text{мыш}}{4} \right)^2 / 1000,$$

где КМТ – количество костной массы (кг); h – рост (см); $\sum(1-4)$ мыш – сумма поперечных диаметров дистальных частей плеча, предплечья, бедра и голени (см).

13. Определение относительного содержания костной массы:

$$КМ, \% = \frac{КМ, кг}{МТ, кг} \times 100\%,$$

Относительное содержание жировой ткани можно определить, используя таблицы сумм толщин четырех кожно-жировых складок: на задней и передней (внутренней) поверхности плеча, на спине и на животе (табл. 2 и 3) [19].

Определение **количество общей жидкости (ОЖ)** в организме производится по следующим формулам.

Для мужчин:

$$ОЖ, л = 2,447, л - 0,09516 \times A, лет + 0,1074 \times h, см + 0,3362 \times MT, кг,$$

Для женщин:

$$ОЖ, л = -2,097, л + 0,1069 \times h, см + 0,2466 \times MT, кг,$$

где ОЖ – общая жидкость в организме (л); А – возраст (полных лет); h – рост (см); MT – масса тела (кг).

Прогнозирование количества общей жидкости по этим формулам у людей с долей жировой массы в организме, превышающей среднее значение для соответствующего пола на 20% и выше (т.е. >40% от массы тела у мужчин и >53% от массы тела у женщин), имеет большие погрешности [20].

Внедрение новых технологий и методов исследования состава тела позволяет повысить надежность и оперативность оценки таких показателей, как ЖМТ и ММТ, объем жидкости в организме. Один из наиболее перспективных способов такой оценки – *биоимпедансный анализ* состава тела человека, который применяют в медицинской практике для оценки эффективности проводимого лечения как наиболее простой и неинвазивный метод. Проведение исследования требует не более 15–20 мин., а результатом является наглядный протокол, позволяющий не только изучать состав тела человека, но и оценивать динамику измеряемых показателей. Изучение электрического импеданса биологических тканей основано на определении двух компонент – активного и реактивного сопротивления. Объектом исследования активного сопротивления служат

Таблица 2. Относительное содержание жировой ткани в организме мужчин (%), эквивалентное значению суммы четырех кожно-жировых складок [19]

Сумма четырех кожно-жировых складок (мм)	17–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	≥50 лет
15	4,8	-	-	-
20	8,1	12,2	12,2	12,6
25	10,5	14,2	15,0	15,6
30	12,9	16,2	17,7	18,6
35	14,7	17,7	19,6	20,8
40	16,4	19,2	21,4	22,9
45	17,7	20,4	23,0	24,7
50	19,0	21,5	24,6	26,5
55	20,1	22,5	25,9	27,9
60	21,2	23,5	27,1	29,2
65	22,2	24,3	28,2	30,4
70	23,1	25,1	29,3	31,6
75	24,0	25,9	30,3	32,7
80	24,8	26,6	31,2	33,8
85	25,5	27,2	32,1	34,8
90	26,2	27,8	33,0	35,8
95	26,9	28,4	33,7	36,6
100	27,6	29,0	34,4	37,4
105	28,2	29,6	35,1	38,2
110	28,8	30,1	35,8	39,0
115	29,4	30,6	36,4	39,7
120	30,0	31,1	37,0	40,4
125	30,5	31,5	37,6	41,1
130	31,0	31,9	38,2	41,8
135	31,5	32,3	38,7	42,4
140	32,0	32,7	39,2	43,0
145	32,5	33,1	39,7	43,6
150	32,9	33,5	40,2	44,1
155	33,3	33,9	40,7	44,6
160	33,7	34,3	41,2	45,1
165	33,7	34,6	41,6	45,6
170	34,5	34,8	42,0	46,1
175	34,9	35,0	42,4	46,5
180	35,0	35,2	42,8	46,9
185	35,6	35,4	43,0	47,3
190	35,9	35,6	43,3	47,7

Таблица 3. Относительное содержание жировой ткани в организме женщин (%), эквивалентное значению суммы четырех кожно-жировых складок [19]

Сумма четырех кожно-жировых складок (мм)	16–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	≥50 лет
15	10,5	-	-	-
20	14,1	17,0	19,8	21,4
25	16,8	19,4	22,2	24,0
30	19,5	21,8	24,5	26,6
35	21,5	23,7	26,4	28,5
40	23,4	25,5	28,2	30,3
45	25,0	26,9	29,6	31,9
50	26,5	28,2	31,0	33,4
55	27,8	29,4	32,1	34,6
60	29,1	30,6	33,2	35,7
65	30,2	31,6	34,1	36,7
70	31,2	32,5	35,0	37,7
75	32,2	33,4	35,9	38,7
80	33,1	34,3	36,7	39,6
85	34,0	35,1	37,5	40,4
90	34,8	35,8	38,1	41,2
95	35,6	36,5	39,0	41,9
100	36,4	37,2	39,7	42,6
105	37,1	37,9	40,4	43,3
110	37,8	38,6	41,0	43,9
115	38,4	39,1	41,5	44,5
120	39,0	39,6	42,0	45,1
125	39,6	40,1	42,5	45,7
130	40,2	40,6	43,0	46,2
135	40,8	41,1	43,5	46,7
140	41,3	41,6	44,0	47,2
145	41,8	42,1	44,5	47,7
150	42,3	42,6	45,0	48,2
155	42,8	43,1	45,4	48,7
160	43,3	43,6	45,8	49,2
165	43,7	44,0	46,2	49,6
170	44,1	44,4	46,6	50,0
175	44,4	44,8	47,0	50,4
180	44,7	45,2	47,4	50,8
185	45,0	45,6	47,8	51,2
190	45,3	45,9	48,2	51,6
195	45,5	46,2	48,5	52,0
200	45,5	46,5	48,8	52,4
205	45,8	46,8	49,1	52,7
210	46,0	47,1	49,4	53,0

клеточная и внеклеточная жидкости, а реактивного сопротивления – клеточные мембранны, поэтому биоимпедансный анализ состава тела заключается в первую очередь в оценке количества жидкости в биообъекте, так как именно жидкая среда создает активную составляющую проводимости [7, 15, 21].

Биоимпедансометрия является высоконформативным, неинвазивным и безопасным методом, используемым в амбулаторных или стационарных условиях. По точности получаемых результатов она сопоставима со стандартной антропометрической методикой, а также с такими трудоемкими и дорогостоящими методами исследования, как рентгеновская денситометрия, компьютерная томография и магнитно-резонансная

томография. Абсолютным противопоказанием к исследованию, связанным с риском для здоровья пациента во время проведения биоимпедансного анализа, служит наличие хирургически имплантированного электронного устройства, поддерживающего работу систем жизнеобеспечения (электрокардиостимулятора, имплантированного кардиовертера-дефибриллятора).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия, Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) считается «золотым стандартом» анализа состава тела, но в клинической практике применяется преимущественно для определения проекционной минеральной плотности в исследуемых участках скелета. К недостаткам DEXA относится то, что измерении

всего тела время исследования и лучевая нагрузка в несколько раз больше, чем при центральной денситометрии, а точность ниже [23]. При выполнении DEXA жировой компонент представлен суммой всех жировых элементов с невозможностью дифференцировать подкожную и висцеральную жировую ткани.

Этот метод может применяться для оценки скелетной мускулатуры конечностей. Поскольку среди мягких тканей конечностей преобладают мышцы, DEXA позволяет определить показатели относительной и абсолютной масс скелетной мускулатуры конечностей, которые в дальнейшем могут использоваться для расчета скелетно-мышечного индекса конечностей — массы скелетной мускулатуры конечностей, соотнесенной с квадратом роста пациента ($\text{кг}/\text{м}^2$). В 1998 г. Baumgartner R.N. et al. предложили считать показатели ниже двух стандартных отклонений от средней мышечной массы здоровых людей того же возраста и пола признаком проявления саркопении: для мужчин — $7,26 \text{ кг}/\text{м}^2$, для женщин — $5,45 \text{ кг}/\text{м}^2$ [24].

Использование DEXA с целью оценки компонентного состава тела является экономически неэффективным ввиду высокой стоимости оборудования, необходимости специализированного помещения для установки оборудования и особых требований к подготовке медицинского персонала.

Компьютерная томография (КТ) при анализе состава тела благодаря высокому пространственному разрешению позволяет детально оценить не только различные ткани, но и их распределение внутри организма. Так, при помощи КТ можно определить распределение жировой ткани туловища, оценив отдельно объемы подкожной, висцеральной и внутримышечной жировых тканей [25]. Несмотря на то что КТ — точный метод оценки компонентного состава тела, его применение ограничено у пациентов, не имеющих показаний к этому исследованию в связи с высокой лучевой нагрузкой (2,7–10 мЗв).

Несомненный плюс магнитно-резонансной томографии (МРТ) — отсутствие ионизирующего излучения, позволяющее использовать его во всех группах пациентов независимо от возраста. По сравнению с КТ МРТ несколько завышает показатель объема подкожной жировой клетчатки и недооценивает объем висцеральной жировой клетчатки, но, несмотря на это, считается точным методом определения жирового компонента при анализе структуры тела [26]. При МРТ достаточно высока частота артефактов на изображениях, как технических, связанных с дыханием и сердечной деятельностью обследуемого, так и операторских [27].

В процессе МРТ-исследования отдельных срезов проводится сканирование тела на тех же уровнях, что и при КТ. Затем осуществляется реконструкция изображения с помощью программного обеспечения. Врач лучевой диагностики, имеющий опыт оценки жировой ткани, вручную производит маркировку висцеральной и подкожной жировых тканей, а затем автоматиче-

ски проводится расчет площади, занимаемой каждой из них [28]. Таким образом, квалификация специалиста лучевой диагностики имеет большое значение при определении количества жировой ткани этим методом. Еще одним ограничивающим условием для МРТ являются трудности ее применения у пациентов с морбидным ожирением в связи с лимитом нагрузки на стол томографа (как правило, не более 130 кг) и большой ОТ, несовместимой с диаметром тоннеля сканера.

МРТ и КТ рассматриваются как эталонные методы оценки количества висцеральной и подкожной жировых тканей. Однако высокая стоимость, а также лучевая нагрузка при КТ ограничивают их применение рамками научных исследований.

Оценка пищевого статуса взрослого человека и диагностика его нарушений с помощью метода комплексной антропометрии

Физическое развитие человека оценивают методом исчисления индексов и соотношением их с нормативными данными для соответствующего пола, возраста и расы [6, 16]. В настоящее время наиболее распространенным показателем для оценки пищевого статуса с целью выявления дефицита массы тела или избыточной массы тела и определения степени ожирения служит индекс Кетле 2, или ИМТ (Body Mass Index, BMI), который рассчитывается по формуле:

$$\text{ИМТ} (\text{кг}/\text{м}^2) = \frac{\text{МТ} (\text{кг})}{\text{Рост} (\text{м}^2)},$$

где МТ — масса тела (кг); рост — длина тела (м^2).

В таблице 4 отражена классификация массы тела в зависимости от ИМТ в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1997).

Медицинское значение ИМТ заключается в том, что его величина $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ прямо коррелирует с риском смертности от хронических неинфекционных заболеваний и выступает фактором риска ССЗ, СД2, гипертонической болезни, дислипидемии, желчнокаменной болезни, некоторых форм рака (молочной железы и матки у женщин; предстательной железы у мужчин), остеоартроза и др. В свою очередь, при низком ИМТ возрастает вероятность развития инфекционных

Таблица 4. Классификация массы тела в зависимости от индекса массы тела (Всемирная организация здравоохранения, 1997)

Состояние пищевого статуса	Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$)
Тяжелая степень гипотрофии	$< 15,5$
Средняя степень гипотрофии	15,5–17,4
Легкая степень гипотрофии	17,5–18,4
Нормальная масса тела	18,5–24,9
Избыточная масса тела	25,0–29,9
Ожирение I степени	30,0–34,9
Ожирение II степени	35,0–39,9
Ожирение III степени (тяжелое, морбидное ожирение)	$\geq 40,0$

Таблица 5. Оценка степени недостаточности питания по отклонению фактической массы тела от рекомендуемой массы тела

Характеристика пищевого статуса	Отклонение ФМТ от РМТ
Нормальная масса тела	90–120% относительно РМТ
Легкая степень гипотрофии	От 80 до 90% относительно РМТ
Средняя степень гипотрофии	От 70 до 80% относительно РМТ
Тяжелая степень гипотрофии	<70% относительно РМТ

Примечание: ФМТ – фактическая масса тела (кг);

РМТ – рекомендуемая масса тела (кг).

заболеваний и патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дислипидемии, остеопороза. Следует отметить, что показатель ИМТ будет не информативен у лиц с избытком мышечной массы (спортсменов), с недостатком мышечной массы и одновременным избытком жировой массы (саркопения), а также у беременных.

Рекомендуемую массу тела (РМТ) рассчитывают по формулам Лоренца с учетом полового различия:

- **для мужчин:**

$$РМТ, кг = (Рост, см - 100) - [(Рост, см - 152) \times 0,2];$$

- **для женщин:**

$$РМТ, кг = (Рост, см - 100) - [(Рост, см - 152) \times 0,4].$$

Отклонение фактической массы тела (ФМТ) от РМТ выражают в процентах

$$\text{отклонение ФМТ от РМТ} (\%) = \frac{\text{ФМТ (кг)}}{\text{РМТ (кг)}} \times 100\%,$$

где ФМТ – фактическая масса тела (кг); РМТ – рекомендуемая масса тела (кг).

В таблице 5 представлена классификация гипотрофии.

Таблица 6. Характеристика ожирения по показателям обхвата талии и индекса талии и бедер

Пол	Обхват (окружность) талии (см)		Индекс талии и бедер	
	Избыточная масса тела	Ожирение	Абдоминальное ожирение	
Женщины	80–88	>88		>0,85
Мужчины	94–102	>102		>1,0

Таблица 7. Оценка степени недостаточности питания по толщине кожно-жировой складки на задней поверхности плеча

Состояние пищевого статуса	Толщина кожно-жировой складки на задней поверхности плеча (мм)							
	Мужчины					Женщины		
	18–19 лет	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	>50 лет	18–39 лет	40–49 лет	>50 лет
Нормальное (100–90%)	13,4–20	15,3–18,7	16,2–14,6	15,6–14,0	13,8–12,4	11–10,8	12,6–11,3	11,7–11,5
Легкое нарушение (90–80%)	12,0–10,7	13,7–12,2	14,6–13,0	14,0–12,5	12,4–11,0	10,8–8,9	11,3–10,1	11,5–9,4
Нарушение средней тяжести (80–70%)	10,7–9,4	12,2–10,6	13,0–11,3	12,5–10,9	11,0–9,7	8,9–7,8	10,1–8,8	9,4–8,2
Тяжелое нарушение (<70% от нормы)	<9,4	<10,6	<11,3	<10,9	<9,7	<7,8	<8,8	

Важным показателем, характеризующим распределение жира в организме, служит индекс талии и бедер (ИТБ), определяемый по соотношению ОТ/ОБ. Локализация и распределение жира относятся к существенным факторам, определяющим риск для здоровья. Избыточное накопление жира в области живота (абдоминальное или висцеральное ожирение, верхний тип ожирения – «яблоко») представляет больший риск для здоровья, чем его накопление в области бедер (нижний тип ожирения – «груша»), и ассоциируется с повышенным АД, СД2 и ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Вероятность метаболических осложнений особенно возрастает у мужчин с ОТ >102 см и женщин с ОТ >88 см: при таких значениях ожирение именуется абдоминальным.

Показатель ИТБ выше 1,0 у мужчин и выше 0,85 у женщин также соответствует абдоминальному типу ожирения (табл. 6). В сравнительных исследованиях соотношения ИТБ с данными КТ установлена положительная корреляция этого параметра с отложением жира в брюшной области на уровне пупка.

Полученный при измерении толщины КЖС на задней поверхности плеча показатель сравнивают табличными значениями (табл. 7). Трактовка состояния пищевого статуса по КЖС на задней поверхности плеча приведена для людей с нормальной и сниженной массой тела.

Для оценки степени недостаточности питания по окружности мышц плеча выполняется измерение обхвата (окружности) плеча и КЖС трицепса (задней поверхности плеча).

Окружность мышц плеча (ОМП) рассчитывается по формуле:

$$ОМП, см = ОП, см - 0,314 \times КЖСТ, мм,$$

где ОП – обхват (окружность) плеча (см); КЖСТ – кожно-жировая складка трицепса (задней поверхности плеча, мм).

Таблица 8. Оценка степени недостаточности питания по окружности мышц плеча

Характеристика пищевого статуса	Окружность мышц плеча (см)	
	Мужчины	Женщины
Нормальное (100%)	22,8–25,3	20,9–23,2
Легкая степень гипотрофии (80–90%)	20,2–22,8	18,6–20,9
Средняя степень гипотрофии (70–80%)	17,7–20,2	16,2–18,6
Тяжелая степень гипотрофии (<70% от нормы)	<17,7	<16,2

Таблица 9. Оценка степени саркопении по окружности голени

Степень возрастных изменений мышечной ткани	Окружность голени (см)				
	55–60 лет	61–65 лет	66–70 лет	71–75 лет	76–80 лет
Норма	>39	>38	>37	>36	>35
Пресаркопения	38–39	37–38	36–37	35–36	34–35
Саркопения	-	-	33–34	23–33	32–33
Выраженная саркопения			30–31		

Расчетный показатель ОМП сравнивают с табличными значениями (табл. 8). Трактовка состояния пищевого статуса по окружности мышц плеча представлена для людей с нормальной и сниженной массой тела.

Измерения окружности голени могут использоваться в качестве диагностического показателя саркопении для пожилых людей в условиях, когда другие методы диагностики мышечной массы, соответствующие критериям Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia, EWGSOP) 2009 г. (определение скорости ходьбы, динамометрия и измерение мышечной массы по средствам денситометрии или биоимпедансометрии), недоступны. В зарубежном исследовании людей старше 80 лет было показано, что величина окружности голени менее 31 см имела положительную связь со снижением толерантности к физической нагрузке и увеличением мышечной слабости [29]. Исследование, проведенное в России, также продемонстрировало достоверную корреляцию между величиной окружности голени и мышечной слабостью, при этом авторами были предложены критерии оценки степени выраженности саркопении (табл. 9) [30].

При саркопеническом ожирении, включающем критерии саркопении и увеличение объема подкожной жировой клетчатки у мужчин $\geq 25\%$, у женщин $\geq 35\%$, антропометрический метод недостаточно информативен, поскольку в этом случае наблюдаются жировое перерождение клеток-сателлитов и жировая инфильтрация мышц, которые способствуют снижению силы нижних конечностей, при сохранении величины окружности голени [31].

Компоненты состава тела как предикторы алиментарно-зависимых заболеваний

Уменьшение ТМТ свидетельствует о преобладании катаболических процессов над анаболическими, т.е. служит признаком развития синдрома гиперметаболизма либо белково-энергетической недостаточности. При развитии гипотрофии нарушается усвоение белка в ЖКТ и начинается использование тканевых белков. Расход белков происходит в 80% за счет мышц, в 18% – за счет гемоглобина и в 2% – сывороточного альбумина.

Любой вид ожирения является неблагоприятным прогностическим признаком. Наиболее негативным фактором считается абдоминальное (центральное) ожирение, так как в брюшной полости находится обширная кровеносная сеть, по которой жирные кислоты в большом количестве попадают в печень. Печень синтезирует из них холестерин и триглицериды, которые затем могут способствовать образованию атеросклеротических отложений на сосудах. Особенно часто центральный вид ожирения встречается у мужчин старше 40 лет и приводит ко многим заболеваниям (гипертонии, инфаркту, инсульту, СД2). Еще одна опасность для мужчин при ожирении – преобразование тестостерона в эстрогены (женские половые гормоны). Это влечет за собой как внешние, так и внутренние изменения. Оптимальные значения относительного содержания жировой массы в теле в зависимости от пола и возраста указаны в таблице 10. При более высоких и более низких показателях содержания жира в организме наблюдается снижение физической работоспособности. При содержании ЖМТ менее 7,5%

Таблица 10. Оценка относительного содержания жировой ткани в организме [14]

Характеристика	Содержания жировой ткани в организме (%)									
	29–30 лет		30–39 лет		40–49 лет		50–59 лет		>60 лет	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Очень низкое	<11	<16	<12	<17	<14	<18	<15	<19	<16	<20
Низкое	11–13	16–19	12–14	17–20	14–16	18–21	15–17	19–22	16–18	20–23
Оптимальное	14–20	20–28	15–21	21–29	17–23	22–30	18–24	23–31	19–25	24–32
Высокое	21–23	29–31	22–24	30–32	24–26	31–33	25–27	32–33	26–28	33–35

развиваются дистрофические изменения внутренних органов, а при значениях этого показателя менее 3% в организме наступают необратимые изменения.

По уровню развития мышечной массы выполняется оценка степени саркопении с помощью DEXA. На основе полученных результатов рассчитывается количественный показатель аппендикулярной мышечной массы (АММ):

АММ, кг = тощая масса верхних конечностей, кг + тощая масса нижних конечностей, кг.

Снижение АММ менее 20 кг у мужчин и менее 15 кг у женщин указывает на саркопению.

Далее определяется индекс тощей массы (ИТМ) скелетных мышц:

$$ИТМ (кг/м^2) = \frac{АММ, кг}{Рост, м^2},$$

где ИТМ – индекс тощей массы скелетных мышц (кг/м²); АММ – аппендикулярная мышечная масса (кг); рост – длина тела (м²).

Саркопения диагностируется при снижении ИТМ более чем на 2 стандартных отклонения, что, по разным источникам, соответствует ИТМ менее 7,26–8,5 кг/м² у мужчин и менее 5,5–5,75 кг/м² у женщин [31].

Биоэлектрический импедансный анализ служит альтернативой DEXA, будучи более экономически выгодным, легко воспроизводимым и мобильным методом диагностики. В таблице 11 приведены референсные значения ИТМ для диагностики саркопении. Вместе с тем биоимпедансный метод исследования недостаточно точен, особенно у пациентов с заболеваниями, проявляющимися отечным синдромом (хронической сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью и лимфедемой) [31].

Антropометрический метод применяется во многих областях медицины:

- в диетологии – для характеристики ожирения или истощения, оценке терапевтических и диетологических вмешательств;
- в эндокринологии – при заболеваниях, связанных с нарушением секреции гормона роста, тестостерона, при гиперпаратиреоидизме;
- в геронтологии – при изучении процессов старения и нервно-мышечных изменениях;
- в спортивной медицине – для оценки функциональных возможностей спортсмена, эффективности физических упражнений и питания;
- в гастроэнтерологии – при лечении пациентов с синдромом мальабсорбции;
- в гинекологии – с целью оценки эффектов эстро-

генов на компоненты тела женщины;

- в педиатрии – при заболеваниях, связанных с нарушением секреции гормона роста;
- в ревматологии – для оценки негативных последствий длительного применения глюкокортикоидов.

В последние десятилетия результаты анализа состава тела применяют в клинической практике и онкологи для определения темпов прогрессирования раковой кахексии, в частности саркопении, у онкологических пациентов, изменения физического состояния больных, установления рисков выполнения инвазивных процедур, а также оценки общего прогноза заболевания [32–34]. Некоторые авторы считают, что наличие саркопении и изменений в составе тела пациентов может влиять на токсичность химиотерапевтического лечения. Кроме того, имеется ряд публикаций, в которых обращается внимание, что на основании данных анализа состава тела возможна коррекция химиотерапии путем оптимизации ее дозы и объема [35, 36].

Наиболее часто антропометрический метод в клинической практике используют при обследовании людей с избыточной или недостаточной массой тела. Основой лечения пациентов с такими состояниями является диетотерапия. Благодаря правильно подобранному рациону достигается снижение или увеличение массы тела, уменьшение жировой или наращивание мышечной массы, снижение уровня жидкости в организме. Все проводимые изменения компонентного состава тела человека требуют динамического наблюдения и своевременной коррекции диетотерапии. Одним из наиболее точных, доступных и удобных в повседневной работе служит метод биоимпедансного анализа состава тела человека. Этот метод позволяет достоверно и своевременно оценивать изменения в организме человека и вовремя корректировать рацион.

Далее нами представлен клинический пример, демонстрирующий изменения компонентного состава тела при проведении диетотерапии. Рассмотрим пример протоколов биоимпедансного анализа состава тела пациентки с ожирением 1 степени, наблюдавшейся амбулаторно и придерживающейся рекомендаций по питанию, который сформировал для нее диетолог консультативного центра.

Описание клинического случая

Пациентка В. 43 лет, обратилась с целью снижения массы тела. Протокол биоимпедансного анализа состава ее тела приведен на рисунке 4. Рост женщины 159 см, масса тела 82,4 кг, ИМТ 32,6 кг/м², что соответствует

Таблица 11. Критерии саркопении по данным биоимпедансного анализа

Степень возрастных изменений мышечной ткани	Индекс тощей массы скелетных мышц (кг/м ²)	
	Мужчины	Женщины
Норма	>10,75	>6,75
Саркопения	8,51–10,75	5,76–6,75
Выраженная саркопения	<8,5	<5,75

ID 270923-3	Рост 159cm	Возраст 42	Пол Женский	Дата / Время проверки 27.09.2023. 17:04 (19.11.1980.)
----------------	---------------	---------------	----------------	---

Анализ состава тела

	Результат	Общее количество воды в организме	Тощая масса	Безжировая масса	Вес
Общее количество воды в организме (L)	31,3 (27,7~33,9)	31,3	40,2 (35,5~43,5)	42,5 (37,7~46,0)	
Протеин (kg)	8,4 (7,4~9,0)				82,4 (46,2~62,6)
Минералы (kg)	2,81 (2,56~3,13)	некоторый			
Содержание жира в теле (kg)	39,9 (10,9~17,4)				

Анализ Соотношения Мышцы-жир

	Недостаток	Норма	Превышение
Вес (kg)	55 70 85 100 115 130 145 160 175 190 205	82,4	%
Масса скелетной мускулатуры (kg)	70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170	23,3	%
Содержание жира в теле (kg)	40 60 80 100 160 220 280 340 400 460 520	39,9	%

Анализ ожирения

	Недостаток	Норма	Превышение
ИМТ (kg/m ²)	10,0 15,0 18,5 21,5 25,0 30,0 35,0 40,0 45,0 50,0 55,0	32,6	
Процентное содержание жира (%)	8,0 13,0 18,0 23,0 28,0 33,0 38,0 43,0 48,0 53,0 58,0	48,4	

	Недостаток	Норма	Превышение	Соотношение ВЖ/Ж
Правая Рука (kg) (%)	40 60 80 100 120 140 160 180 200	2,22	%	0,376
Левая Рука (kg) (%)	40 60 80 100 120 140 160 180 200	2,24	%	0,376
Туловище (kg) (%)	70 80 90 100 110 120 130 140 150	19,9	%	0,380
Правая Нога (kg) (%)	70 80 90 100 110 120 130 140 150	7,19	%	0,380
Левая Нога (kg) (%)	70 80 90 100 110 120 130 140 150	7,18	%	0,385

Анализ Соотношения ВЖ/ОЖЖ

	Недостаток	Норма	Превышение
Соотношение ВЖ/ОЖЖ	0,320 0,340 0,360 0,380 0,390 0,400 0,410 0,420 0,430 0,440 0,450	0,381	

История состава тела

Вес (kg)	82,4
Масса скелетной мускулатуры (kg)	23,3
Процентное содержание жира (%)	48,4
Соотношение ВЖ/ОЖЖ	0,381

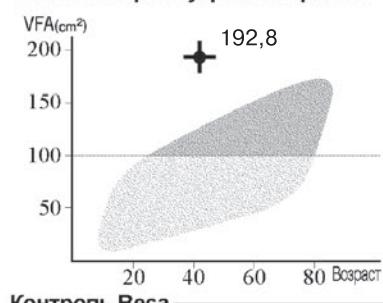
✓ Недавние □ Общее количество 27.09.23: 17:04

Оценка

53/100 Балл

* Это общая оценка отражает состав тканей тела и телосложение. Человек с развитой мускулатурой может набрать более 100 баллов.

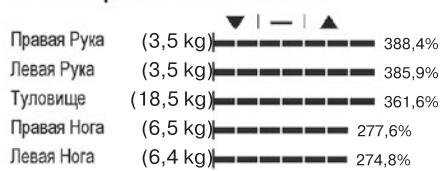
Область жира внутренних органов



Контроль Веса

Идеальный Вес	55,2 kg
Контроль Веса	- 27,2 kg
Контроль Жира	- 27,2 kg
Контроль Мышц	0,0 kg

Анализ жировой массы по сегментам

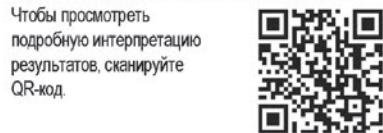


Параметры исследования

Внутриклеточная вода	19,4 L (17,2~21,0)
Внеклеточная вода	11,9 L (10,5~12,9)
Уровень базального метаболизма	1288 kcal (1603~1878)
Индекс соотношения талия-бедра	0,92 (0,75~0,85)
Степень Ожирения	152 % (90~110)
Активная масса клеток	27,8 kg (24,6~30,0)

QR-код интерпретации результатов

Чтобы просмотреть подробную интерпретацию результатов, сканируйте QR-код.



Полный фазовый угол тела

φ(°) 50 kHz 5,5°

Импеданс

Z(Ω)	1 kHz	395,4	391,1	31,3	251,9	247,3
	5 kHz	386,7	382,5	31,3	242,2	237,7
	50 kHz	344,8	342,0	28,4	213,4	211,1
	250 kHz	312,3	309,3	24,7	192,4	190,8
	500 kHz	301,3	298,2	23,2	187,9	186,4
	1000 kHz	292,9	289,3	21,2	186,0	184,4

Рисунок 4. Протокол биоимпедансного исследования состава тела пациентки В. в начале лечения

ID 270923-3	Рост 159cm	Возраст 43 (19.11.1980.)	Пол Женский	Дата / Время проверки 21.02.2024. 16:36
----------------	---------------	--------------------------------	----------------	--

Анализ состава тела

	Результат	Общее количество воды в организме	Тощая масса	Безжировая масса	Вес
Общее количество воды в организме (L)	30,4 (27,7~33,9)	30,4	39,1 (35,5~43,5)	41,4 (37,7~46,0)	
Протеин (kg)	8,2 (7,4~9,0)				74,4
Минералы (kg)	2,79 (2,56~3,13)	некостный			
Содержание жира в теле (kg)	33,0 (10,9~17,4)				

Анализ Соотношения Мышцы-жир

	Недостаток		Норма		Превышение		%
	55	70	85	100	115	130	
Вес (kg)							74,4
Масса скелетной мускулатуры (kg)	70	80	90	100	110	120	22,7
Содержание жира в теле (kg)	40	60	80	100	160	220	33,0

Анализ ожирения

	Недостаток		Норма		Превышение		%
	10,0 Индекс массы тела	15,0	18,5	21,5	25,0	30,0	
ИМТ (kg/m ²)							29,4
Процентное содержание жира (%)	8,0	13,0	18,0	23,0	28,0	33,0	44,4

Анализ тощей массы по сегментам

	Недостаток		Норма		Превышение		Соотношение ВЮЖ
	40	60	80	100	120	140	
Правая Рука (kg)					2,16		0,375
(%)					97,3		
Левая Рука (kg)					2,18		0,375
(%)					98,5		
Туловище (kg)					19,5		0,378
(%)					98,0		
Правая Нога (kg)					6,56		0,378
(%)					94,1		
Левая Нога (kg)					6,59		0,378
(%)					94,4		

Анализ Соотношения ВКЖ/ОКЖ

	Недостаток		Норма		Превышение		Соотношение ВЮЖ
	0,320	0,340	0,360	0,380	0,390	0,400	
Соотношение ВЮЖ/ОЮЖ							0,378

История состава тела

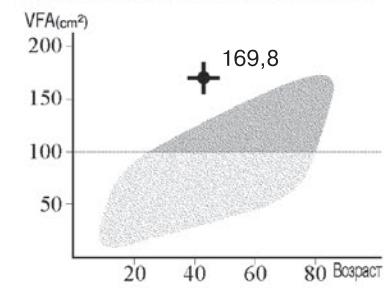
Вес (kg)	82,4	74,4
Масса скелетной мускулатуры (kg)	23,3	22,7
Процентное содержание жира (%)	48,4	44,4
Соотношение ВЮЖ/ОЮЖ	0,381	0,378
Недавно	27.09.23. 17:04	21.02.24. 16:36

Оценка

59/100 Балл

* Это общая оценка отражает состав тканей тела и телосложение. Человек с развитой мускулатурой может набрать более 100 баллов.

Область жира внутренних органов



Контроль Веса

Идеальный Вес	54,4 kg
Контроль Веса	- 20,0 kg
Контроль Жира	- 20,5 kg
Контроль Мышц	+ 0,5 kg

Анализ жировой массы по сегментам

Правая Рука	(2,7 kg)	293,4%
Левая Рука	(2,7 kg)	291,3%
Туловище	(16,4 kg)	320,2%
Правая Нога	(5,0 kg)	213,2%
Левая Нога	(5,0 kg)	213,3%

Параметры исследования

Внутриклеточная вода	18,9 L	(17,2~21,0)
Внеклеточная вода	11,5 L	(10,5~12,9)
Уровень базального метаболизма	1264 kcal	(1484~1731)
Индекс соотношения талия-бедра	0,95	(0,75~0,85)
Степень Ожирения	137 %	(90~110)
Активная масса клеток	27,1 kg	(24,6~30,0)

QR-код интерпретации результатов

Чтобы просмотреть подробную интерпретацию результатов, сканируйте QR-код.



Полный фазовый угол тела

φ (50 kHz) 5,5 °

Импеданс

	ПР	ЛР	ТУ	ПН	ЛН
Z(Ω) 1 kHz	408,8	402,0	31,8	291,2	289,3
5 kHz	399,3	392,5	31,6	281,9	279,8
250 kHz	354,5	349,8	28,4	248,0	244,7
500 kHz	321,1	316,4	24,7	223,9	220,6
1000 kHz	310,0	305,4	23,2	218,4	215,0

Рисунок 5. Протокол биоимпедансного исследования состава тела пациентки В. через 5 мес. соблюдения диетологических рекомендаций

ожирению 1 степени. Содержание скелетно-мышечной массы (массы скелетной мускулатуры) – 23,3 кг (норма), количество жировой массы – 39,9 кг (превышение нормальных показателей). Таким образом, относительное количество жировой массы в организме у В. выше нормы – 48,4%. Жировая масса превышает скелетно-мышечную более чем в 1,5 раза.

Такое соотношение свидетельствует о том, что снижение массы тела будет занимать продолжительное время, так как именно скелетно-мышечная масса в организме человека потребляет наибольшее количество энергии. Исходя из показателя скелетно-мышечной массы, производится автоматическое вычисление величины основного обмена (уровня базального метаболизма), который является ключевой составляющей суточных энерготрат человека и необходим при расчете индивидуальной потребности в энергии и основных пищевых веществах – белках, жирах и углеводах. Уровни внутриклеточной и внеклеточной жидкости находятся в пределах нормы, следовательно, у пациентки нет задержки жидкости и отеков. В протоколе представлен анализ тонкой массы по сегментам, который демонстрирует пропорциональность физического развития человека. Из него видно, что показатели для правой и левой руки, так же как для правой и левой ноги, близки как в абсолютных, так и в относительных значениях.

Анализ жировой массы по сегментам описывает распределение жировой ткани в организме. Из протокола следует, что жировые отложения в большей степени локализуются в руках и туловище – это может указывать на абдоминальное ожирение. При этом обе руки и обе ноги идентичны по абсолютным показателям и схожи по относительным. В правой части протокола можно увидеть рисунок, характеризующий область жира внутренних органов. Закрашенная область является областью нормальных значений, а черная точка – показателем пациентки. В соответствии с данными протокола показатель, характеризующий висцеральный жир, не входит в область нормальных значений, что дополнительно указывает на возможность абдоминального ожирения у этой женщины.

В части контроля веса программным обеспечением предложен показатель «идеальной» массы тела, кото-

рый будет меняться с течением времени в зависимости от количества скелетно-мышечной массы: чем выше содержание СММ, тем больший «идеальный вес» будет предложен программой. В этой же части протокола можно видеть рекомендации по снижению жировой массы на 27,2 кг для этой пациентки. Однако эти расчетные данные не учитывают возрастных особенностей и состояния людей, поэтому не всегда могут рассматриваться в качестве рекомендаций для пациентов.

На основании полученных данных для пациентки был разработан индивидуальный рацион, которого она придерживалась. На повторный прием В. пришла через 5 мес. (рис. 5).

Масса тела пациентки снизилась на 8 кг и составила 74,4 кг, что привело к уменьшению ИМТ на 3,2 пункта: это позволило квалифицировать текущий показатель не как ожирение, а как избыточную массу тела. Содержание скелетно-мышечной массы уменьшилось на 0,6 кг до 22,7 кг (значение в пределах нормальных значений). Количество жировой массы снизилось на 6,9 кг и составило 33,0 кг, по-прежнему превышая норму. Однако относительное количество жировой массы в организме снизилось на 4% до 44,4%, что не соответствует норме, но с учетом исходного показателя свидетельствует о положительной динамике.

При редукции массы тела зачастую происходит снижение и жирового, и мышечного компонентов, но уменьшение их процентного соотношения указывает на интенсивное снижение жировой массы. Уровни внутриклеточной и внеклеточной жидкости у пациентки изменились несущественно и находятся в диапазоне нормальных значений. На данном этапе лечения ожирения ей рекомендовано снижение количества жировой ткани еще на 20 кг.

Таким образом, у наблюданной пациентки можно отметить значимую положительную динамику лечения ожирения с переходом ожирения 1 степени в избыточную массу тела, со значимым снижением количества жировой ткани, но со слабой тенденцией к уменьшению скелетно-мышечной массы. Дальнейшее лечение пациентки должно быть направлено на сохранение мышечной массы со снижением количества жировой ткани под контролем биоимпедансного исследования состава тела 1 раз в 3 мес.

Литература/References

- Бурляева Е.А., Прунцева Т.А., Семенов М.М., Стаканова А.А., Короткова Т.Н., Елизарова Е.В. Компонентный состав тела и величина основного обмена у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Вопросы питания. 2022;91(5):78–86. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-5-78-86.
- Бурляева Е.А., Прунцева Т.А., Короткова Т.Н., Семенов М.М. Фактическое питание и пищевой статус пациентов с недостаточной массой тела. Вопросы питания. 2021;90(6):77–84. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-6-77-84.
- Организация медицинской помощи пациентам с саркопенией. Методические рекомендации. М.: ГБУ «НИИОЗММ» ДЗМ. 2023; 49 с.
- Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. Obes Facts. 2022;15(3):321–35. doi: 10.1159/000521241.
- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):96–105. doi: 10.14341/omet12809.
- Юсенко С.Р., Зубкова Т.С., Сорокин А.С., Халтурин Д.А. Ожирение в России: динамика распространенности и половозрастная структура с конца XX века. Общественное здоровье. 2024;4(3):17–29. doi: 10.21045/2782-1676-2024-4-3-17-29.
- Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Монография. М.: Наука. 2009; 392 с. ISBN: 978-5-02-036696-1.
- Башкиров П.Н. Учение о физическом развитии человека. М.: МГУ. 1962; 340 с.
- Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И., Четцов В.П. Методические проблемы изучения вариаций подкожного жира. Вопросы антропологии. 1970;(36):32–54.
- Мартиросов Э.Г., Руднев С.Г., Николаев Д.В. Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе. Учебное пособие. М.: Физическая культура. 2010; 120 с. ISBN: 978-5-9746-0124-8.
- Петухов А.Б., Никитюк Д.Б., Сергеев В.Н. Медицинская антропология: анализ и перспективы развития в клинической практике. Учебно-методическое пособие. М.: ИД «Медпрактика-М». 2015; 512 с. ISBN: 978-5-98803-335-6.

12. Тегако Л., Кметинский Е. Антропология. Учебное пособие. М.: Новое знание. 2004; 400 с. ISBN: 5-94735-033-5.
13. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. М., Л.: Госмединздат. 1931; 168 с.
14. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Клочкова С.В., Алексеева Н.Т., Погонченкова И.В., Рассолова М.А. с соавт. Использование метода комплексной антропометрии в спортивной и клинической практике. Методические рекомендации. М.: Спорт. 2018; 64 с. ISBN: 978-5-9500179-9-5.
15. Nikolaev D.В., Щелыкалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. М.: РИО ЦНИИОЗ МЗ РФ. 2016; 152 с. ISBN: 5-94116-026-1.
16. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Былова Н.А. Распространенность, клиническая значимость гипотрофии и эффективность нутритивной поддержки у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. 2009;(2):22-33.
17. Костюкевич О.И., Свиридов С.В., Рылова А.К., Рылова Н.В., Корсунская М.И., Колесникова Е.А. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения. Терапевтический архив. 2017;89(12-2):216-225. doi: 10.17116/terarkh20178912216-225.
18. Абрамова Т.Ф., Никитина Т.М., Кочеткова Н.И. Морфологические критерии – показатели пригодности, общей физической подготовленности и контроля текущей и долговременной адаптации к тренировочным нагрузкам. Учебно-методическое пособие. М.: ТВТ дивизион. 2010; 104 с. ISBN: 978-5-98724-082-3.
19. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: Measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutr. 1974;32(1):77-97. doi: 10.1080/bjn19740060.
20. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. Am J Clin Nutr. 1980;33(1):27-39. doi: 10.1093/ajcn/33.1.27.
21. Heyward VH, Wagner DR. Applied body composition assessment. Champaign, IL: Human Kinetics, 2nd edition. 2004; 268 pp. ISBN: 0736046305, 9780736046305.
22. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J et al. Bioelectrical impedance analysis – part II: Utilization in clinical practice. Clin Nutr. 2004;23(6):1430-53. doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.012.
23. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е., Косматова О.В., Абирова А.С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике. Остеопороз и остеопатии. 2010;13(2):23-34.
24. Касаткина Е.А., Лядов В.К., Мершина Е.А., Синицын В.Е. Методы лучевой диагностики в оценке состава тела человека. Вестник рентгенологии и радиологии. 2013;(2):59-64.
25. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. Appl Physiol Nutr Metab. 2008;33(5):997-1006. doi: 10.1139/H08-075.
26. Kullberg J, Brandberg J, Angelhed JE, Frimmel H, Bergelin E, Strid L et al. Whole-body adipose tissue analysis: Comparison of MRI, CT and dual energy X-ray absorptiometry. Br J Radiol. 2009;82(974):123-30. doi: 10.1259/bjr/80083155.
27. MacDonald AJ, Greig CA, Baracos V. The advantages and limitations of cross-sectional body composition analysis. Curr Opin Support Palliat Care. 2011;5(4):342-49. doi: 10.1097/SPC.0b013e32834c49eb.
28. Окороков П.Л., Васюкова О.В., Воронцов А.В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение. Проблемы эндокринологии. 2014;60(3):53-58. doi: 10.14341/probl201460353-58.
29. Landi F, Onder G, Russo A, Liperoti R, Tosato M, Martone AM et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. Clin Nutr. 2014;33(3):539-44. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.013.
30. Бочарова К.А., Герасименко А.В., Жабоева С.Л. Возрастная динамика выраженности скрининговых критериев саркопении. Фундаментальные исследования. 2014;(10-6):1048-1051.
31. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога. Ожирение и метаболизм. 2018;15(3):21-27. doi: 10.14341/omet9792.
32. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. J Am Geriatr Soc. 2002;50(5):889-96. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.
33. Richard C, Kyle UG, Morabia A, Perrier A, Vermeulen B, Unger P. Nutritional assessment: Lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. Am J Clin Nutr. 2004;79(4):613-18. doi: 10.1093/ajcn/79.4.613.
34. Cosquerie G, Sebag A, Ducoombier C, Thomas C, Piette F, Weill-Engerer S. Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly. Br J Nutr. 2006;96(5):895-901. doi: 10.1017/bjn20061943.
35. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin Cancer Res. 2009;15(8):2920-26. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2242.
36. Prado CM, Antoun S, Sawyer MB, Baracos VE. Two faces of drug therapy in cancer: Drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011;14(3):250-54. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283455d45.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Бурляева Екатерина Александровна – к.м.н., заведующий КДЦ «Здоровое и спортивное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доцент кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), заведующий лабораторией экстремальной нутрициологии и прикладных пищевых технологий ФГБУН «ГНЦ РФ – ИМБП РАН». ORCID: 0000-0001-9290-0185; e-mail: dr.burlyaeva@gmail.com

Выборная Ксения Валерьевна – научный сотрудник лаборатории антропонутрициологии и спортивного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». ORCID: 0000-0002-4010-6315; e-mail: dombim@mail.ru

Елизарова Елена Викторовна – к.м.н., доцент кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Никитюк Дмитрий Борисович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией антропонутрициологии и спортивного питания, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор кафедры экологии и безопасности пищи Института экологии ФГАОУ ВО «РУДН им. П. Лумумбы». ORCID: 0000-0002-4968-4517; e-mail: dimityryuk@mail.ru

Тутельян Виктор Александрович – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». ORCID: 0000-0002-4164-8992; e-mail: tutelyan@ion.ru

Белаковский Марк Самуилович – к.м.н., заведующий отделом внедрения, реализации и пропаганды научных достижений ФГБУН «ГНЦ РФ – ИМБП РАН»
*Автор, ответственный за переписку: dr.burlyaeva@gmail.com

Рукопись получена 19.02.2025. Рецензия получена 25.03.2025 Принята к публикации 04.09.2025.

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

*Ekaterina A. Burlyaeva – C. (Sci) Med., Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Associate Professor of the Department of food hygiene and toxicology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University); Head of the Department of extreme nutrition and applied food technologies, Institute of Biomedical Problems of RAS, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9290-0185; e-mail: dr.burlyaeva@gmail.com

Ksenia V. Vibornaya – Researcher at the Department of anthroponutritionology and sports nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4010-6315; e-mail: dombim@mail.ru

Elena V. Yelizarova – C. (Sci) Med., Associate Professor of the Department of food hygiene and toxicology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Dmitry B. Nikityuk – D. (Sci) Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of anthroponutritionology and sports nutrition, Director of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Professor of the Department of operative surgery and topographic anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University); Professor of the Department of ecology and food safety, Institute of Ecology of RUDN University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4968-4517; e-mail: dimityryuk@mail.ru

Viktor A. Tutelyan – D. (Sci) Med, Professor, academician of RAS, Scientific Director of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4164-8992; e-mail: tutelyan@ion.ru

Mark S. Belakovskiy – C. (Sci) Med., Head of the Department of implementation, realization and promotion of scientific achievements, Institute of Biomedical Problems of RAS, Moscow, Russia

*Corresponding author: dr.burlyaeva@gmail.com

Received: 19.02.2025. Revision Received: 25.03.2025. Accepted: 04.09.2025.



Сахарный диабет и печень: неочевидные аспекты

Буеверов А.О.¹, Буеверова Е.Л.²

¹ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

Поражение печени может наблюдаться при сахарном диабете не только 1 типа (СД1), но и 2 типа (СД2). Можно с уверенностью утверждать об обобщенной патогенетической связи СД2 и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП). МАЖБП выступает в качестве независимого патогенетического фактора прогрессирования сердечно-сосудистых, почечных, онкологических заболеваний. У больных СД1 описано три варианта печеночной патологии – МАЖБП, гликогеновая гепатопатия и диабетический гепатосклероз, при этом два последних, возможно, являются патогномоничными для этого типа диабета. Представление практикующих врачей о вариантах поражения печени при диабете позволяет эффективно контролировать факторы риска и избегать назначения неоправданных исследований и неэффективных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, печень, стеатоз, гликогеновая гепатопатия, диабетический гепатосклероз.



Для цитирования: Буеверов А.О., Буеверова Е.Л. Сахарный диабет и печень: неочевидные аспекты. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(3): 41–46. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-05

Diabetes mellitus and liver: Non-obvious aspects

Bueverov A.O.¹, Bueverova E.L.²

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Liver damage can occur in diabetes mellitus, not only type 1 (T1DM), but also type 2 (T2DM). It can be confidently stated that there is a mutual pathogenetic relationship between T2DM and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). MAFLD acts as an independent pathogenetic factor in the progression of cardiovascular, renal, and oncological diseases. Three variants of liver pathology have been described in patients with T1DM: MAFLD, glycogen hepatopathy, and diabetic hepatosclerosis, while the latter two may be pathognomonic for this type of diabetes. The representation of practitioners about the options for liver damage in diabetes makes it possible to effectively control risk factors and avoid prescribing unjustified studies and ineffective medications.

Key words: diabetes mellitus, liver, steatosis, glycogen hepatopathy, diabetic hepatosclerosis.

For citation: Bueverov A.O., Bueverova E.L. Diabetes mellitus and liver: Non-obvious aspects. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 41–46. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-05

Сахарный диабет 2 типа

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время рассматривается как наднозологическая группа, характеризующаяся гистологическими изменениями печени, подобным таковым при алкогольной болезни печени, при отсутствии прямых либо косвенных указаний на употребление алкоголя в гепатотоксических дозах. Помимо метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП), выделяют генетически детерминированное и вторичное накопление жира в гепатоцитах [1, 2].

Глобальная распространенность МАЖБП за последние десятилетия значительно увеличилась – с 25,3% в 1990–2006 гг. до 38,2% в 2016–2019 гг. В России МАЖБП, согласно эпидемиологическим исследованиям, выявляется у 37,3% населения. У пациент-

тов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2) МАЖБП наблюдается в 50–100% случаев. В 2022 г. предложен также термин «метаболическая алкогольная болезнь печени» для лиц, употребляющих спиртосодержащие напитки в гепатотоксических дозах и соответствующих при этом критериям метаболического синдрома [3, 4].

В основе развития МАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах, что является следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. В качестве ключевых звеньев патогенеза рассматриваются инсулинерезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена – лептина, адипонектина, грелина и др. Наряду с прочим до-

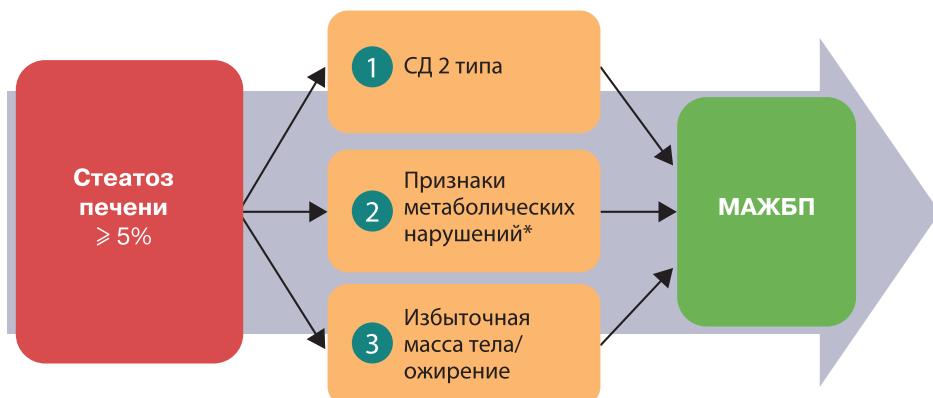
казаны роль в развитии МАЖБП кишечной микрофлоры: за счет проникновения липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток она активирует через толл-подобный рецептор 4 (TLR4) иннатный иммунный ответ, что ведет к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса. В прогрессировании МАЖБП подтверждено значение полиморфизма генов адипонутрина (*PNPLA3*), рецепторов пероксисомального пролифератора (PPAR), а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса [1]. Если ранее предполагалось, что при сочетании двух болезней только СД2 способствует прогрессированию НАЖБП, то с середины 2010-х гг. стала очевидна двунаправленная патологическая связь: жировая инфильтрация печени и воспаление ускоряют дисфункцию бета-клеток [5, 6].

Заболевание чаще развивается в возрасте 40–60 лет, но может диагностироваться и у молодых пациентов без явных факторов риска. У мужчин МАЖБП наблюдается чаще, у которых распределение заболеваемости по возрасту приблизительно одинаковое. При этом у женщин частота встречаемости заболевания нарастает с возрастом. Важно отметить, что у детей вне зависимости от пола распространенность МАЖБП прогрессивно увеличивается с возрастом (0,7% в 2–4 года и 17,3% в 15–19 лет), что во многом обусловлено избыточным потреблением легкоусваиваемой фруктозы и насыщенных жиров [7].

Критерии диагностики МАЖБП представлены на рисунке. Ультразвуковое исследование (УЗИ)

и компьютерная томография (КТ) позволяют верифицировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить наличие стеатоза печени, выявить признаки формирования порталной гипертензии. УЗИ обладает высокой чувствительностью (>80%) и почти абсолютной специфичностью в отношении диагностики стеатоза печени, однако не позволяет дифференцировать стеатоз и стеатогепатит, а также установить стадию фиброза. Для повышения точности инструментальных методов предложены методики контролированного параметра затухания (Controlled Attenuation Parameter, CAP) и магнитно-резонансного определения протонной плотности фракции жира. Гистологическая картина МАЖБП характеризуется наличием крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов преимущественно в 3-й зоне ацинуса, а также баллонной дистрофии. Воспалительная реакция при стеатогепатите представлена преимущественно внутридолльковыми инфильтратами, состоящими из полиморфоядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов [8].

С прогностической позиции наиболее важным компонентом МАЖБП выступает именно фиброз, а не активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминазы. Разработано несколько сывороточных диагностических панелей для определения активности процессов фиброгенеза: FIB-4 (возраст, тромбоциты, АСТ, АЛТ), BARD (индекс массы тела, АСТ/АЛТ, СД2), NFS (возраст, индекс массы тела, СД2, тромбоциты, АСТ/АЛТ, альбумин) [1].



*Признаки метаболических нарушений (2 из 7)

- окружность талии > 102/88 см у белых европейцев (мужчина и женщина) или >90/80 у азиатских мужчин и женщин
- артериальное давление > 130/85 мм.рт.ст. или получение антигипертензивной терапии
- триглицериды крови > 150 мг/лл (> 1,7 ммоль/л) или получение гиполипидемической терапии
- ЛПВП < 40 мг/дл (< 1 ммоль/л) для мужчин и < 50 мг/дл (< 1,3 ммоль/л) для женщин или получение гиполипидемической терапии
- наличие преддиабета (глюкоза 5,6 - 6,9 ммоль/л, ГТТ 7,8 - 11 ммоль/л, HbA1c 5,7 - 6,4%)
- тест инсулинерезистентности более 2,5
- СРБ > 2 мг/л

Рисунок. Диагностические критерии метаболически ассоциированной жировой болезни печени. СД – сахарный диабет; МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ГТТ – глюкозотолерантный тест; HbA1c – гликрированный гемоглобин; СРБ – С-реактивный белок

Подходы к лечению МАЖБП

При лечении МАЖБП наиболее эффективно постепенное снижение массы тела, достигаемое соблюдением *гипокалорийной диеты и умеренных физических нагрузок* продолжительностью 30–60 мин. в день. Уменьшение массы тела на 0,5–1 кг в неделю и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности, а также степени фиброза печени. У пациентов с морбидным ожирением рассматривается возможность *бариатрических вмешательств*. В большинстве случаев значительное снижение веса сопровождается уменьшением стеатоза (у 66–100% пациентов), подавлением активности воспаления (у 50–76%) и редукцией фиброза (у 40%); у ряда больных наблюдается обратное развитие цирротических изменений печени. Между тем интенсивное похудение может привести и к ухудшению течения заболевания (до 12% прооперированных) [1, 3].

Пиоглитазон назначается в дозе 30–60 мг в сутки курсом не менее 1 года. Его применение обусловливает достоверное снижение трансамина, уменьшение стеатоза и лобулярного воспаления без значимого влияния на фиброз. *Витамин Е* в дозе 800 мг в сутки также оказывает позитивное влияние на цитолиз, стеатоз и воспаление (несколько менее значимое по сравнению с пиоглитазоном). Длительная терапия витамином Е продемонстрировала повышение выживаемости и снижение риска декомпенсации функции печени у больных МАЖБП с фиброзом 3–4 степени.

Из агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) наибольшая доказательная база накоплена в отношении *семаглатида* 2,4 мг в неделю: при его применении на фоне редукции веса отмечается уменьшение содержания жира в печени, активности трансамина и фиброза. Дозировка подбирается индивидуально с учетом переносимости. Применение двойного агониста глюкозозависимого инсулинопротропного полипептида и рецепторов ГПП-1 *тирезепатида* в дозе 10–15 мг в неделю подожно сопровождается более выраженным относительно агонистов рецепторов ГПП-1 снижением массы тела, которое ассоциировано с уменьшением стеатоза, активности АЛТ, а также сывороточных маркеров фиброгенеза. В качестве перспективных препаратов рассматриваются *сурводутид* (агонист рецепторов ГПП-1 и глюкагона) и *ретатрутид* (агонист рецепторов ГПП-1, глюкозозависимого инсулинопротропного полипептида и глюкагона). Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа также уменьшают печеночный стеатоз и воспаление, а по данным pilotных исследований, еще и фиброз через 72 нед. лечения. *Ресметиrom* – агонист рецептора тиреоидных гормонов (THR β) – в дозе 80–100 мг в сутки при 52-недельном курсе снижает содержание жира

в печени, активность цитолиза и печеночную плотность. К дополнительным его эффектам относятся улучшение липидного профиля и снижение артериального давления.

В качестве перспективного препарата для лечения МАЖБП рассматривается биоаналог фактора роста фибробластов (FGF-21) *эфуксифермин*, обуславливающий значимую редукцию воспаления и фиброза при незначительном влиянии на массу тела [1, 3, 9].

Сахарный диабет 1 типа

Состояние печени при СД1 остается в тени других органов-мишней. Вместе с тем эта проблема существует, и игнорировать ее нельзя ввиду нескольких обстоятельств. Во-первых, заболевания печени, прежде всего МАЖБП, в условиях хронической гипергликемии могут прогрессировать и обуславливать развитие таких жизнеугрожающих состояний, как цирроз и гепатоцеллюлярный рак. Во-вторых, отсутствие четких представлений о вариантах поражения печени при СД1 ведет к неоправданному назначению дорогостоящих исследований и неэффективных лекарственных препаратов. Наконец, отклонения «печеночных» лабораторных показателей могут служить первым сигналом неадекватного гликемического контроля, влияющего на все органы-мишени, в том числе и на структуру и функцию печени [10]. В австро-германском перекрестном обсервационном исследовании, включившем 45 519 взрослых больных СД1, в 19,8% случаев отмечалось повышение активности печеночных ферментов, что коррелировало с повышенным сердечно-сосудистым риском и с худшим контролем гликемии [11].

МАЖБП

В работе de Vries M. et al. констатируется наличие НАЖБП/МАЖБП (по данным как инвазивных, так и неинвазивных методов диагностики) у 19,3% в общей популяции и у 22,0% взрослых больных СД1 [12]. Вопрос о доминирующей причине развития стеатоза при СД1 остается открытым. С одной стороны, очевидным представляется влияние неадекватного гликемического контроля. Вероятно, нефизиологическое поступление инсулина в организм пациента с СД1 также играет свою роль в развитии структурных и функциональных нарушений. С другой стороны, нельзя исключать определенную генетическую предрасположенность к МАЖБП, поскольку стеатоз выявляется и у пациентов с компенсированным диабетом [13]. Инсулинерезистентность, являющаяся одним из ключевых патогенетических звеньев СД2, весьма часто встречается и у больных СД1. У 12–61% пациентов наблюдается снижение чувствительности тканей к инсулину, достигающее 20%. Помимо этого, о наличии у этих пациентов инсулинерезистентности косвенно свидетельствует высокая частота выявления

компонентов метаболического синдрома при СД1 – от 20 до 50% [14].

У детей и подростков печеночный стеатоз регистрируется относительно редко (4,5–11,3%) и ассоциирован с более высокими значениями гликерированного гемоглобина (HbA1c) [15, 16]. У взрослых частота обнаружения МАЖБП на фоне СД1 значительно более высока. Так, по данным работы Gaiani S. et al., сочетание этих нозологических форм наблюдалось в 24% случаев, при этом у пациентов с НАЖБП/МАЖБП был более высокий индекс массы тела [17]. Targher G. et al. выявили стеатоз у 44,4% пациентов, которые характеризовались преобладанием мужского пола, большей длительностью диабета, более высоким уровнем HbA1c, более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), а также повышенной частотой альбуминурии. Эти больные были старше (47 и 37 лет соответственно), чаще имели ожирение и метаболический синдром [18]. В следующем исследовании той же группы отмечалась еще большая частота НАЖБП/МАЖБП (53,1%) при практически аналогичной совокупности ассоциированных состояний [19]. Таким образом, можно утверждать, что частота выявления МАЖБП при СД1 не ниже, чем в общей популяции, но, видимо, и не выше [20].

Помимо риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака, МАЖБП у больных СД1 сопряжена с повышенной частотой кардиоваскулярных осложнений. Многофакторный анализ подтвердил роль МАЖБП в отсутствие зависимости от других факторов, таких как возраст, пол, курение, длительность диабета, уровень HbA1c и холестерина липопротеинов низкой плотности, альбуминурия, СКФ и наличие метаболического синдрома [19].

Принципы терапии МАЖБП при СД1 аналогичны таковым у пациентов без диабета. Рекомендуется модификация образа жизни путем снижения потребления насыщенных жиров и быстроусваиваемой фруктозы в сочетании с физической активностью. Эти меры вызывают уменьшение пула висцерального жира даже в отсутствие снижения массы тела [21, 22]. Что касается фармакотерапии, то ее возможности в этом случае ограничены. Лечение метформином наряду с модификацией образа жизни значимо уменьшает инсулинерезистентность, являющуюся важнейшим патогенетическим звеном МАЖБП [23], хотя влияние этого препарата на состояние печеночной ткани минимально.

Гликогеновая гепатопатия

Под термином «гликогеновая гепатопатия» (ГГ) обычно понимается сочетание плохо контролируемого СД1, значительного подъема сывороточных трансаминаэз и инфильтрации печени гликогеном по результатам гистологического исследования [24, 25]. Подобное состояние у детей, сочетающееся с задержкой роста, гепатомегалией, кушингоидом и за-

держкой полового созревания, впервые было описано Mauriac P. в 1930 г. [26]. В настоящее время классический синдром Мориака практически не встречается вследствие ранней диагностики и своевременного начала лечению СД1 у детей. Однако дальнейшие наблюдения показали, что лежащая в основе этого синдрома ГГ может развиваться также у подростков и взрослых, при этом в отсутствие яркой клинической симптоматики своевременная диагностика затруднена [27]. В качестве основного патогенетического механизма ГГ в этом случае рассматриваются значительные колебания уровней инсулина и глюкозы, ведущие к избыточному захвату последней гепатоцитами и последующему ее фосфорилированию.

Накопленные данные позволяют констатировать, что чем лучше осуществляется гликемический контроль, тем меньше вероятность развития ГГ. Характерно, что суточные дозы инсулина, получаемые пациентами с ГГ, значительно превышают дозировки у лиц с отсутствием этого осложнения (в среднем 1,33 Ед/кг) [24, 28]. Риск перегрузки печени гликогеном существенно возрастает при повторных эпизодах кетоацидоза, поскольку лечение последнего предусматривает внутривенное введение высоких доз инсулина [29].

Явные клинические проявления ГГ могут отсутствовать, а могут маскироваться симптомами диабетического кетоацидоза: слабостью, абдоминальной болью, рвотой, одышкой. При объективном исследовании нередко обнаруживается значительно увеличенная (до гребня подвздошной кости), чувствительная при пальпации печень. Лабораторные данные, как правило, отражают декомпенсацию диабета: выраженная гипергликемия, повышение Hb1Ac, метаболический ацидоз и др. О поражении печени свидетельствует умеренно или значительно повышенная активность АЛТ и АСТ (45–4000 Ед/л), часто наряду с увеличенной активностью гамма-глутамилтранспептидазы. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) остается в пределах нормы или незначительно превышает ее. В ряде случаев ГГ сопровождается дислипидемией с преобладанием атерогенных фракций липидов [10, 16].

УЗИ и КТ при ГГ подтверждают наличие гепатомегалии, при этом другие патологические изменения, такие как признаки фиброза, цирроза, портальной гипертензии, очаговые образования, отсутствуют. Вместе с тем выраженное увеличение печени в сочетании с повышенной эхогенностью паренхимы при УЗИ не позволяет надежно отличить гликогеноз от стеатоза [29]. КТ в венозную фазу позволяет выявить симметричную гепатомегалию, по показателям плотности отличную от стеатоза, сосудистых поражений и злокачественной инфильтрации. Так, при ГГ плотность печеночной ткани, как правило, повышена, тогда как при НАЖБП понижена [30]. Основной гистологической характеристикой ГГ ложит диффузная гликогеновая

инфилтрация, подтверждаемая окраской Шифф-йодной кислотой [10].

Для ГГ характерно острое рецидивирующее течение, быстро (в течение дней–недель) разрешающееся на фоне адекватной инсулинотерапии, но с тенденцией к возобновлению при нарушении гликемического контроля. Imtiaz K.E. et al. указывают, что установка инсулиновой помпы служит оптимальным методом лечения у детей и подростков, ведущее к предотвращению не только резких колебаний сывороточного уровня глюкозы, но и рецидивов ГГ [31].

Диабетический гепатосклероз

Идентификация относительно новой формы поражения печени при СД была осуществлена на основании аутопсийных данных [32, 33]. Гистологически диабетический гепатосклероз (ДГ) представлен отложениями коллагена в синусоидах и формированием базальной мембранны, отсутствующей в норме. При этом признаки стеатоза и других характерных для СД патологических изменений печени отсутствуют. ДГ описан как при СД1, так и предположительно при СД2 с длительным анамнезом и наличием других патологических микрососудистых изменений, преимущественно нефропатии [34]. Последнее позволяет рассматривать ДГ как печеночную диабетическую микроангиопатию. В лабораторных показателях при этой патологии наиболее часто отмечается персистирующее повышение активности ЩФ (до 83% случаев), дающее основание предположить данный диагноз при исключении причин внутрипеченочного холестаза – лекарственного, аутоиммунного, алкогольного и т.д. Наряду с ЩФ отмечается повышение γ -глутамилтранспептидазы, а также умеренное повышение АЛТ и АСТ. Возможно незначительное

возрастание сывороточной концентрации билирубина [10].

Поскольку подтверждение ДГ требует обязательного гистологического исследования, его истинная распространенность, клиническое течение и прогностическое значение остаются плохо изученными. Пациенты с ДГ, тем не менее, требуют наблюдения. Во-первых, при многолетнем течении болезни нельзя исключить риск портальной гипертензии, во-вторых, его развитие в определенной степени отражает динамику других микрососудистых осложнений. Первое обстоятельство определяет целесообразность выполнения общего анализа крови и УЗИ органов брюшной полости с интервалом в 1 год.

Подходы к лечению ДГ не имеют принципиальных отличий от таковых при других сосудистых осложнениях СД и включают контроль гликемии и артериального давления, прекращение курения, а также назначение гиполипидемических препаратов [10].

Заключение

Накопленные в последние два десятилетия данные свидетельствуют, что как СД2, так и СД1 тесно связаны с патологией печени. В случае СД2 можно с уверенностью утверждать о его обоюдной патогенетической связи с МАЖБП. Более того, МАЖБП выступает в качестве независимого патогенетического фактора прогрессирования сердечно-сосудистых, почечных, онкологических заболеваний. СД1, которому в контексте изучения поражений печени уделяется существенно меньше внимания, непосредственно может приводить к развитию как минимум трех заболеваний печени: МАЖБП, ГГ и ДГ. Следовательно, данная проблема требует повышенного внимания и планирования новых исследований.

Литература/References

- Буеверов А.О. Хронические заболевания печени. Краткое руководство для практикующих врачей. 2-е издание, исправленное и дополненное. С.-Пб.: ООО «Издательство МедЛит» 2025; 160 с.
- Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(Suppl):S17–S31. doi: 10.3350/cmh.2022.0367
- Sangro P, de la Torre Alaez M, Sangro B, D'Avola D. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): An update of the recent advances in pharmacological treatment. *J Physiol Biochem.* 2023;79(4):869–79. doi: 10.1007/s13105-023-00954-4.
- Manikat R, Ahmed A, Kim D. Current epidemiology of chronic liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2024;12:goae069. doi: 10.1093/gastro/goae069.
- Stefan N, Sun Q, Fritsche A, Machann J, Schick F, Gerst F et al. Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuin-A on the development of type 2 diabetes: Prospective cohort- and cross-sectional phenotyping studies. *PLoS One.* 2014;9(3):e92238. doi: 10.1371/journal.pone.0092238
- Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31–55. doi: 10.1016/j.jimmuni.2021.12.013.
- Ribeiro A, Igual-Perez MJ, Santos Silva E, Sokal EM. Childhood fructoholism and fructoholic liver disease. *Hepatol Commun.* 2018;3(1):44–51. doi: 10.1002/hep4.1291.
- Herrera-Ojeda JL, Blanco-Palma RS, Chavez-Tapia NC, Uribe M, Montalvo-Jave EE, Nuno-Lambarri N. The pathophysiological link between type 1 diabetes and MASLD: Insights into insulin resistance and liver dysfunction. *J Endocrinol Invest.* 2025. Online ahead of print. doi: 10.1007/s40618-025-02621-5.
- Li H, Hou Y, Xin W, Ding L, Yang Y et al. The efficacy of sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2025;213:107647. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107647.
- Буеверов А.О., Зилов А.В. Поражение печени при сахарном диабете 1-го типа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2021;31(2):7–13. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-7-13.
- Stadler M, Bollow E, Fritsch M, Kerner W, Schuetz-Fuhrmann I, Krakow D et al.; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes mellitus. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(8):1171–78. doi: 10.1111/dom.12929.
- de Vries M, Westerink J, Kaasjager KHA, de Valk HW. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):3842–53. doi: 10.1210/clinem/dgaa575.
- Regnall SE, Lernmark A. Hepatic steatosis in type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(4):454–67. doi: 10.1900/RDS.2011.8.454.
- Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, Haupt A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1630–34. doi: 10.1111/dom.12973.
- Al-Hussaini AA, Sulaiman NM, Al-Zahrani M, Alenazi A. Prevalence of liver disease among type 1 diabetic children. *BMC Gastroenterology.* 2012;42(3):641–49.
- Mertens J, De Block C, Spinthoven M, Driessens A, Francque SM, Kwanten WJ. Hepatopathy associated with type 1 diabetes: Distinguishing non-alcoholic fatty liver disease from glycogenic hepatopathy. *Front Pharmacol.* 2021;12:768576. doi: 10.3389/fphar.2021.768576.
- Gaianni S, Avogaro A, Bombonato GC, Bolognesi M, Amor F, Vigili de Kreutzberg S et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography. *J Ultrasound.* 2009;12(1):1–5. doi: 10.1016/j.jus.2008.12.002.

18. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol.* 2010;53(4):713–18. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.030.
19. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. *Diabet Med.* 2012;29(2):220–26. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03427.x.
20. Petit JM, Pedro L, Guiu B, Duvillard L, Bouillet B, Jooste V et al. Type 1 diabetes is associated with an increased prevalence of hepatic steatosis. *Diabet Med.* 2015;32(12):1648–51. doi: 10.1111/dme.12805.
21. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):32–42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147.
22. Wong VW, Chan RS, Wong GL, Cheung BH, Chu WC, Yeung DK et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2013;59(3):536–42. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.013.
23. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(1):48–53. doi: 10.1097/00005176-200001000-00017.
24. Khouri J, Zohar Y, Shehadeh N, Saadi T. Glycogenic hepatopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17(2):113–18. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.02.006.
25. Elzubeir A, Alam S, Sington J. Image of the month: Mauriac variant: A rare complication of poorly controlled diabetes. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):76–77. doi: 10.7861/clinmed.2020-0826.
26. [Mauriac P. Grosventre, hepatomegalie, trouble de la croissance chez les enfants diabétiques: traits depuis plusieurs années par l'insuline. *Gaz Hebd Sci Med Bordeaux.* 1930;26:402–410 (In French).]
27. Giordano S, Martocchia A, Toussan L, Stefanelli M, Pastore F, Devito A et al. Diagnosis of hepatic glycogenosis in poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(6):882–88. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.882.
28. Murata F, Horie I, Ando T, Isomoto E, Hayashi H, Akazawa S et al. A case of glycogenic hepatopathy developed in a patient with new-onset fulminant type 1 diabetes: The role of image modalities in diagnosing hepatic glycogen deposition including gradient-dual-echo MRI. *Endocr J.* 2012;59(8):669–76. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0081.
29. Irani NR, Venugopal K, Kontorinis N, Lee M, Sinniah R, Bates TR. Glycogenic hepatopathy is an under-recognised cause of hepatomegaly and elevated liver transaminases in type 1 diabetes mellitus. *Intern Med J.* 2015;45(7):777–779. doi: 10.1111/imj.12807.
30. Julian MT, Alonso N, Ojanguren I, Pizarro E, Ballestar E, Puig-Domingo M. Hepatic glycogenosis: An underdiagnosed complication of diabetes mellitus? *World J Diabetes.* 2015;6(2):321–25. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.321.
31. Imtiaz KE, Healy C, Sharif S, Drake I, Awan F, Riley J, Karlson F. Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes: An underrecognized condition. *Diabetes Care.* 2013;36(1):e6–7. doi: 10.2337/dc12-1134.
32. Chen G, Brunt EM. Diabetic hepatosclerosis: A 10-year autopsy series. *Liver Int.* 2009;29(7):1044–50. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01956.x.
33. King RJ, Harrison L, Gilbey SG, Santhakumar A, Wyatt J, Jones R, Bodansky HJ. Diabetic hepatosclerosis: another diabetes microvascular complication? *Diabet Med.* 2016;33(2):e5–e7. doi: 10.1111/dme.12898.
34. Hamed AE, Elwan N, Naguib M, Elwakil R, Esmat G, El Kassas M et al. Diabetes association with liver diseases: An overview for clinicians. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(3):274–80. doi: 10.2174/1871530318666181116111945.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Буеверов Алексей Олегович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, профессор курса «Гепатология» ГБУ МЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимира» . ORCID: 0000-0002-5041-3466; e-mail: bcl72@yandex.ru

Буеверова Елена Леонидовна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0700-9775; e-mail: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru

*Автор, ответственный за переписку: bcl72@yandex.ru

Рукопись получена 05.07.2025. Рецензия получена 02.08.2025. Принята к публикации 29.08.2025.

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

*Alexey O. Bueverov – D. Sci (Med), Professor, Leading Researcher at the Department of Hepatology, Professor of the course “Hepatology”, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5041-3466; e-mail: bcl72@yandex.ru

Elena L. Bueverova – C. Sci (Med), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-0700-9775; e-mail: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru

*Corresponding author: bcl72@yandex.ru

Received: 05.07.2025. Revision Received: 02.08.2025. Accepted: 29.08.2025.



Новые грани мультиорганной эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы-4

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.

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

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) представляют собой относительно новый класс сахароснижающих препаратов, отличающийся благоприятным профилем безопасности и нейтральным влиянием на массу тела. Они характеризуются низкой частотой побочных эффектов и хорошей переносимостью, в том числе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Доклинические и клинические исследования выявили у этих препаратов широкий спектр плейотропных эффектов, затрагивающих сердечно-сосудистую, центральную нервную систему и другие органы. Одним из ключевых механизмов, объясняющих кардиопротекторные свойства иДПП-4, считается их противовоспалительное действие, которое ассоциируется со снижением системных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и отдельные провоспалительные интерлейкины, что потенциально создает условия для снижения риска атерогенеза и его осложнений. Помимо этого, иДПП-4 улучшают функцию эндотелия за счет повышения биодоступности оксида азота и уменьшения адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, способствуя вазодилатации и снижению вероятности сосудистых осложнений. В обзоре представлены основные сведения об иДПП-4, рассмотрены клинические перспективы их применения и обоснованы преимущества комбинированной терапии, а также основные плейотропные эффекты этих лекарственных средств в отношении сердечно-сосудистой системы и головного мозга.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, нейропротекция.



Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Новые грани мультиорганной эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы-4. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(3): 47–58. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-11

New facets of the multiorgan effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are a relatively new class of sugar-lowering drugs characterized by a favorable safety profile and a neutral effect on body weight. They are characterized by low incidence of side effects and good tolerability, even in patients with end-stage chronic kidney disease. Preclinical and clinical studies have shown that these drugs have a wide range of pleiotropic effects on the cardiovascular and central nervous systems, and other organs. One key mechanism explaining the cardioprotective properties of DPP-4 inhibitors is their anti-inflammatory effect. The use of these drugs has been associated with decreased systemic markers of inflammation such as C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines, potentially reducing the risk of atherosclerosis and its complications. In addition, DPP-4 inhibitors improve endothelial function by increasing the bioavailability of nitric oxide and reducing the adhesion of leukocytes to the vascular wall, which contributes to vasodilation and reduces the likelihood of vascular complications. This review provides basic information about DPP-4 inhibitors, examines the clinical prospects for its use, and substantiates the benefits of combination therapy as well as the main pleiotropic effects on the cardiovascular system and brain.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, neuroprotection.

For citation: Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya. New facets of the multiorgan effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 47–58. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-11

Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу тяжелых, гетерогенных хронических заболеваний, которые характеризуются высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений со стороны различных органов и систем, включая поражение глаз, почек, нервной и сердечно-сосудистой системы,

что часто приводит к тяжелой инвалидизации у лиц молодого возраста. СД является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний: он поражает значительную часть населения (среди лиц старше 65 лет частота его встречаемости превышает 25%) и входит в десятку ведущих причин смертности в мире [1]. По данным Международной федерации

диабета (IDF Atlas, 11-й выпуск, 2025), общее количество пациентов с СД в мире оценивается примерно в 588,7 млн. человек, при этом у порядка 40% диагноз остается неустановленным или диагностируется несвоевременно. Значительная часть населения земли (более 1 млрд человек) имеет ранние нарушения углеводного обмена, такие как нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и/или нарушенная гликемия натощак (НГН). По данным за 2024 г., СД стал причиной смерти 3,4 млн человек, что эквивалентно одной смерти каждые 8 сек. [2]. Таким образом, высокая распространенность диабета и его осложнений, а также значительное влияние на смертность населения диктуют необходимость совершенствования подходов к ведению соответствующих пациентов, в частности, ранней интенсификации терапии, направленной на улучшение долгосрочного прогноза и продолжительности жизни.

Ранняя интенсификация лечения сахарного диабета 2 типа

Несмотря на значительные достижения в разработке различных антидиабетических препаратов и постоянное совершенствование клинических рекомендаций по ведению пациентов с СД, существенная доля больных по-прежнему не достигает целевых показателей углеводного обмена. К числу наиболее значимых причин недостаточной компенсации СД относят неадекватную титрацию доз сахароснижающих препаратов, низкую приверженность пациентов к регулярным медицинским осмотрам, соблюдению назначеннего лечения и модификации образа жизни, а также социально-экономические барьеры. Традиционно лечение сахарного диабета 2 типа (СД2) основывалось на поэтапном подходе, предполагающем следующие шаги: при уровне гликемированного гемоглобина (HbA1c) менее 1,0% от целевого значения лечение начинали с монотерапии метформином, в последующем добавлением другие сахароснижающие препаратов при недостижении целевых показателей HbA1c; при более высоких значениях HbA1c рассматривалась комбинированная сахароснижающая терапия [3]. Однако в настоящее время эта концепция все чаще подвергается пересмотру в связи с появлением новых данных, свидетельствующих о том, что раннее назначение комбинированной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 служит более эффективной стратегией долгосрочного управления заболеванием. Такой подход дает возможность достичь более быстрого и значимого снижения гликемии, улучшить функцию β -клеток поджелудочной железы, замедлить прогрессирующую дисфункцию этих клеток и отсрочить необходимость назначения инсулинотерапии. По данным проспективного 10-летнего исследования The Diabetes and Aging Study, включившего 34 737 человек с СД2 (медиана наблюдения 13,9 года), показатель HbA1c более

6,5% в течение первого года после постановки диагноза ассоциировался с повышением развития микро- и макрососудистых осложнений на 20% в сравнении с пациентами, достигшими целевого уровня HbA1c менее 6,5% в течение того же периода. При этом HbA1c более 7,0% был связан с возрастанием риска смертности на 29%, а при HbA1c более 9,9% этот риск увеличивался до 32% [4]. Приведенные данные подчеркивают колоссальную значимость раннего и агрессивного контроля гликемии для предотвращения долгосрочных осложнений и улучшения прогноза у пациентов с СД2.

Первым серьезным основанием для пересмотра стратегий лечения СД2 стало исследование VERIFY (Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM), которое объединило 2001 пациента в возрасте 18–70 лет с длительностью этого заболевания не более двух лет, уровнем HbA1c в пределах 6,5–7,5% и индексом массы тела (ИМТ) 22–40 кг/м² [5]. Участники были рандомизированы на две группы: первая получала комбинацию метформина и вилдаглиптина, вторая (контроль) – метформин и плацебо. Анализ результатов, проведенный через 5 лет, показал, что в интенсификации терапевтических мероприятий нуждались 43,6% пациентов из группы комбинированной терапии и 62,1% человек из группы контроля ($p < 0,001$). Следует особо отметить, что медиана времени до наступления декомпенсации диабета у больных, получавших монотерапию метформином, составила 36,1 мес., тогда как в группе ранней комбинированной терапии аналогичный показатель был равен 61,9 мес. ($p < 0,0001$). Результаты второго периода исследования также подтвердили превосходство ранней комбинированной терапии: риск повторной декомпенсации СД2 в этой группе оказался ниже на 26% (отношение рисков (OP) 0,74, $p < 0,0001$).

Кроме того, в последнее время были опубликованы исследования, продемонстрировавшие обоснованность раннего назначения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в комбинации с метформином не только с точки зрения долгосрочного гликемического контроля, но и в отношении профилактики риска развития кардиоренальных осложнений. Так, в работе Cheung J.T.K. et al., которая охватила 6874 пациента с СД2 без кардиоренальных осложнений в анамнезе, получавших метформин (88,9%) и препараты сульфонилмочевины (79,6%), участники были рандомизированы на две группы в зависимости от уровня HbA1c: >7,5 и <7,5% [6]. При медиане наблюдения 4,6 года было установлено, что комбинированная терапия метформином и иДПП-4 при исходном HbA1c <7,5% сопровождалась статистически значимым снижением риска больших сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) на 24% (OP 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,66–0,88), госпитализации

по поводу хронической сердечной недостаточности на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ: 0,36–0,49), терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,36–0,49), общей смертности на 55% (ОР 0,45; 95% ДИ: 0,35–0,57), тяжелых гипогликемий на 62% (ОР 0,38; 95% ДИ: 0,34–0,44) и инициации инсулинотерапии на 65% (ОР 0,35; 95% ДИ: 0,31–0,40) по сравнению с пациентами, у которых интенсификация терапии путем добавления иДПП-4 осуществлялась лишь при уровне HbA1c >7,5%. Примечательно, что такая терапия имела более выраженный эффект у пациентов без ожирения по сравнению с больными без этого сопутствующего состояния. Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что раннее назначение иДПП-4 в комбинации с метформином пациентам с СД2 является высокоэффективной стратегией, превосходящей отсроченное применение этой комбинации лекарственных средств. Применение данной стратегии ассоциировано с улучшением гликемического контроля, снижением риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений, а также улучшением общей выживаемости.

Патофизиологический подход к управлению сахарного диабета 2 типа

Традиционно основными патогенетическими механизмами развития СД2 считались прогрессирующая инсулинерезистентность (ИР), дисфункция β-клеток поджелудочной железы и гиперпродукция глюкозы печеночной тканью – так называемый триумвират гипергликемии. Экспериментальные и клинические исследования, выполненные за последние несколько десятилетий, позволили выделить 11 основных звеньев патогенеза развития СД2 [7]. Тем не менее фундаментальным фактором нарушения гомеостаза глюкозы остается дисфункция β-клеток поджелудочной железы. Известно, что на этапе диагностики СД2 значительная часть пула β-клеток, как правило, уже утрачена (более 50% от первоначального количества). Наибольшая эффективность лечения, направленного на замедление потери и сохранение функции β-клеток, наблюдается в начальный период заболевания, примерно в течение первых 4 лет после манифестации диабета, поскольку именно в указанный период скорость утраты функциональности этих клеток достигает своего пика (около 3,8 года после дебюта болезни). Важно подчеркнуть, что потеря функции β-клеток напрямую зависит от уровня гликемического контроля. Так, в 2021 г. на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) были представлены данные, свидетельствующие о более выраженной утрате функции β-клеток у пациентов с исходным уровнем HbA1c выше 7,0%. В то же время у пациентов, чей HbA1c был ниже 7,0%, индекс HOMA-β, характеризующий функциональную активность инсулин-продуциру-

ющих клеток, изначально составлял 98% [8]. В течение последующих 3,3 года этот показатель снизился на 39%, достигнув 59%. В дальнейшем скорость снижения индекса HOMA-β замедлилась до 1,7% в год, что подтверждает важность своевременного терапевтического вмешательства для максимального сохранения функции β-клеток. Таким образом, раннее начало лечения, нацеленного на достижение интенсивного гликемического контроля, особенно в первые годы после постановки диагноза, является критически важным для сохранения функции β-клеток и замедления прогрессирования заболевания у пациентов с СД2.

В настоящее время большой интерес исследователей в области диабетологии вызывает изучение препаратов инкретинового ряда, а также роли инкретиновых гормонов в развитии метаболических нарушений и их влияния на функцию β-клеток. Помимо благоприятного влияния ранней комбинированной терапии, в исследовании VERIFY был дополнительно проведен анализ изменений индекса HOMA-β в группах наблюдения [5]. В группе контроля, где пациенты получали только метформин, было отмечено снижение этого показателя на -2,02, указавшее на прогрессирование дисфункции β-клеток. В то же время в группе, получавшей раннюю комбинированную терапию вилдаглиптин + метформин, индекс HOMA-β статистически значимо увеличился на +17,21 ($p < 0,001$), что отражало улучшение функции β-клеток поджелудочной железы. Интересно, что у пациентов из группы контроля, которым вилдаглиптин был добавлен к метформину после наступления декомпенсации СД, индекс HOMA-β практически не изменился (+0,84).

В другом исследовании (Cheung J.T.K. et al., 2024) было показано, что ранняя интеграция в схему лечения иДПП-4 связана с отсрочкой времени инициации инсулинотерапии. Исследование включало 1816 пациентов с СД2, получавших метформин (92,4%) и препараты сульфонилмочевины (71,9%) на момент начала наблюдения [9]. Участники были разделены на две группы в зависимости от длительности СД: первая – с длительностью заболевания менее 2 лет, вторая – 3–5 лет. В обеих когортах к текущей терапии были добавлены препараты из группы иДПП-4. Первичной конечной точкой было определено время до интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД2 в группах ранней и поздней интеграции иДПП-4. В группе с поздним добавлением к терапии иДПП-4 инсулинотерапия потребовалась 49,9% пациентов по сравнению с 35,8% в группе ранней интенсификации медикаментозного лечения. Ранняя интенсификация терапии была ассоциирована со снижением риска инициации инсулинотерапии на 29% по сравнению с группой сравнения. Кроме того, средний уровень HbA1c был сопоставим в группах ранней и поздней интенсификации ($p = 0,788$)

через 3 и 6 мес. наблюдения. Однако к 12-му месяцу в группе поздней интенсификации наблюдалось повышение HbA1c до $7,88 \pm 1,40\%$, тогда как в группе ранней интенсификации этот показатель составил $7,62 \pm 1,38\%$ ($p = 0,001$).

В исследовании Johansen O.E. et al., в которое включались пациенты с LADA-диабетом диагноз подтверждался наличием антител к глютаминокислой декарбоксилазе (GADA), $n = 1519$, сохранным С-пептидом и уровнем HbA1c в диапазоне 6,5–10,0%, получавших терапию метформином. Участники были рандомизированы для получения либо линаглиптина в дозе 5 мг 1 раз в сутки, либо глимепирида 1–4 мг в сутки на протяжении 2 лет [10]. На фоне приема линаглиптина наблюдалось увеличение содержания С-пептида натощак на 28, 52 и 104-й неделях исследования относительно исходных значений. Напротив, у пациентов, получавших глимепирид, уровень С-пептида натощак имел тенденцию к снижению ($p < 0,001$). Важно отметить, что по завершении исследования, спустя два года наблюдения, отмечалось сопоставимое снижение средних значений HbA1c в обеих группах: в первой когорте оно составило $-0,49\%$, во второй равнялось $-0,41\%$ ($p > 0,05$).

В другом крупном метаанализе 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с длительностью наблюдения от 12 нед. до 2 лет, объединившем 295 пациентов с LADA-диабетом, выполнялось сравнение монотерапии инсулином и сочетания инсулинотерапии с приемом ситаглиптина. Для оценки контроля гликемии, а также функции β -клеток поджелудочной железы и ИР определялось влияние терапии на изменение уровня HbA1c и С-пептида натощак и после приема пищи. Совместное применение ситаглиптина и инсулина значительно снизило уровень HbA1c по сравнению с использованием только инсулинотерапии через 3, 6 и 12 мес. терапии [11]. Также в группе комбинированной терапии было зарегистрировано достоверное повышение базального и постпрандиального уровня С-пептида при сопоставлении с монотерапией инсулином. При применении ситаглиптина было установлено достоверно более эффективное снижение гликемии натощак.

Таким образом, ранее применение иДПП-4 ассоциировано с улучшением функции β -клеток, отсрочкой инсулинотерапии и улучшением гликемического контроля. Отсутствие полной регрессии нарушений в исследовании VERIFY (в котором не было отмечено существенного снижения индекса HOMA- β) подчеркивает важность назначения комбинированной сахароснижающей терапии, действующей на различные патогенетические механизмы СД2, с самых ранних этапов развития заболевания для достижения максимально благоприятного клинического эффекта.

Место иДПП-4 в клинических рекомендациях

Современные подходы к терапии СД2 нацелены не только на достижение гликемического контроля, но и на замедление прогрессирования заболевания, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшение качества жизни пациентов. На сегодняшний день лечение СД2 базируется на многофакторном и персонализированном подходе, в котором, наряду с метформином, приоритет отдается лекарственным средствам инновационного характера – препаратам инкретинового ряда, ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) тиазолидинонам. Препаратом выбора на протяжении долгого времени служит метформин ввиду его доказанной эффективности, безопасности, большой изученности, низкого риска развития гипогликемии и благоприятного профиля в плане влияния на сердечно-сосудистую систему. При наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП) и/или ожирения рекомендуется назначение препаратов из групп агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и иНГЛТ-2 с доказанной эффективностью в снижении главной конечной точки – МАСЕ – независимо от уровня HbA1c [3, 12].

Значимое место в клинической практике лечения пациентов с СД2 отводится и другим представителям инкретинов, помимо арГПП-1, – иДПП-4. Молекулярный механизм их действия, направленный на ингибирование инкретин-инактивирующего фермента и поддержание физиологической концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) в организме, обеспечивает высокий профиль безопасности и низкий риск гипогликемических состояний. Это достигается благодаря уникальному свойству инкретиновой системы активироваться лишь в ответ на прием пищи («эффект инкретина» – явление, при котором пероральный прием глюкозы приводит к гораздо более выраженному ответу инсулина, чем внутривенное введение глюкозы). Препараты класса иДПП-4 рекомендуются в качестве препаратов второй линии как в виде монотерапии (при непереносимости или противопоказаниях к метформину), так и в составе комбинированной терапии с метформином на всех этапах развития СД2 (рис. 1) [13]. На сегодняшний день и-ДПП4 прочно вошли в клиническую практику лечения СД2 и зарекомендовали себя как средства с превосходным профилем переносимости, не оказывающие негативного влияния на массу тела, характеризующиеся минимальным количеством побочных эффектов и демонстрирующие хорошую переносимость у пациентов, в том числе на поздних стадиях ХБП (включая С5). В дополнение к этому

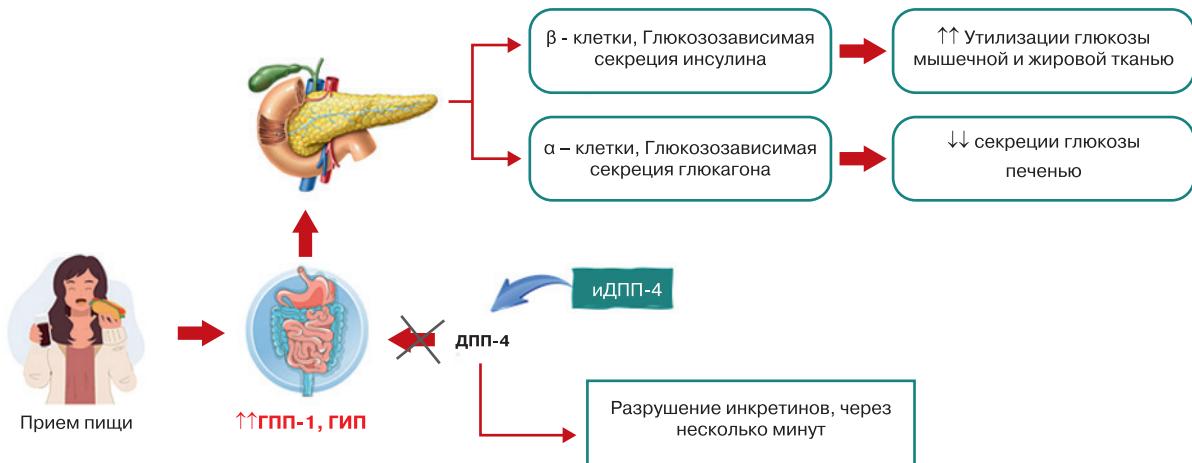


Рисунок 1. Механизм действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4. ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид. Адаптировано из [13]

современные отечественные и международные рекомендации отдают предпочтение препаратам из группы иДПП-4 при ведении пожилых пациентов с СД2, у которых безопасность лечения и снижение риска гипогликемических состояний относятся к приоритетным задачам. При этом не требуется интенсивное снижение массы тела, а целевой уровень HbA1c, как правило, рекомендуется на уровне 8,0%.

Еще одна важная особенность иДПП-4 заключается в том, что в ряде клинических ситуаций они остаются практически единственным классом сахароснижающих препаратов, допустимых к применению у пациентов на терминальных стадиях ХБП, когда применение метформина, иНГЛТ-2 и/или арГПП-1 противопоказано или их назначение невозможно, а инсулиновая терапия сопряжена с повышенным риском тяжелой гипогликемии. ХБП сама по себе выступает мощным фактором риска развития тяжелых гипогликемий и требует особой осторожности при выборе сахароснижающей терапии, поскольку назначение инсулина в этой когорте пациентов дополнитель но увеличивает вероятность нежелательных событий. Как зарубежные, так и отечественные рекомендации признают препаратами первой линии для лечения СД2 у пациентов с ХБП иНГЛТ-2, обладающие доказанными нефропротективными эффектами (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), и арГПП-1 (семаглютид), тогда как иДПП-4 рассматриваются как фармакологически безопасные или нейтральные в отношении почечной функции и могут назначаться на любой стадии ХБП без общих ограничений по расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). При этом линаглиптины могут использоваться на любой стадии ХБП без коррекции дозы, тогда как вилдаглиптины, алоглиптины, ситаглиптины и саксаглиптины требуют уменьшения дозировки у пациентов с нарушением почечной функции, что объясняется особенностями почечного выведения этих препаратов, а не повышением частоты специ-

фических нежелательных эффектов. Таким образом, иДПП-4 представляют собой ценный класс сахароснижающих средств с благоприятным профилем безопасности, нейтральным влиянием на массу тела и возможностью применения у пациентов с различными стадиями ХБП, включая терминальные, что делает их важным инструментом в персонализированном подходе к лечению СД2.

Кардиоваскулярные плейотропные эффекты инкретинов

СД2 выступает одним из ключевых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт и ХСН. Патогенетическая связь между СД2 и ССЗ сложна и многогранна, обусловлена общими факторами риска, а также специфическими механизмами, ассоциированными с гипергликемией, ИР, дислипидемией, эндотелиальной дисфункцией, хроническим воспалением и окислительным стрессом. Пациенты с СД2 имеют в 2–4 раза более высокий риск развития ССЗ по сравнению с общей популяцией, причем смертность от кардиоваскулярных патологий среди них значительно выше.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, основной целью ведения пациентов с СД2, помимо гликемического контроля, является снижение сердечно-сосудистого риска. Это достигается путем модификации образа жизни, оптимального гликемического контроля (HbA1c <7,0% для большинства пациентов), агрессивного управления факторами риска (артериальным давлением, липидным профилем, массы тела), а также посредством назначения сахароснижающих препаратов с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью и/или кардиопротективным действием. К числу таких лекарственных средств относятся арГПП-1 и иНГЛТ-2. Оба этих класса продемонстрировали впечатляющие результаты в снижении



Рисунок 2. Механизмы действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на процессы атеросклероза. иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; IL – интерлейкин; NF-кВ – транскрипционный фактор NF-кВ; TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа; CRP – С-реактивный белок; ICAM-1 – молекула клеточной адгезии 1

риска MACE, частоты госпитализаций по поводу ХСН и замедлении прогрессирования ХБП.

Наряду с аГПП-1 и иНГЛТ-2 в арсенале современной эндокринологии присутствуют и другие классы сахароснижающих препаратов, заслуживающие внимания в контексте их влияния на сердечно-сосудистую систему, в частности те же иДПП-4. Ингибируя фермент дипептидилпептидазу-4, они вызывают увеличение концентрации активных инкретинов (ГПП-1 и ГИП), что, в свою очередь, обусловливает усиление глюкозозависимой выработки инсулина и подавление секреции глюкагона. Несмотря на то что крупные рандомизированные исследования по исходам (CVOT) в целом не продемонстрировали выраженного снижения риска MACE на фоне терапии иДПП-4, анализ последних научных данных указывает на наличие у этих препаратов благоприятных плейотропных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы. Например, крупный метаанализ 70 РКИ, охвативший почти 42 000 пациентов с СД2 (медиана наблюдения 44 нед.), показал, что прием иДПП-4 длительностью более 24 нед. сопровождался статистически достоверным снижением риска главкой конечной точки MACE на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,59–0,86), инфаркта миокарда на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ: 0,44–0,94) и общей смертности на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ: 0,41–0,88) [14]. В другом исследовании, SPIKE (проспективное, рандомизированное, открытое, многоцентровое с участием пациентов с СД2, получавших инсулинотерапию, без ССЗ в анамнезе), пациентов рандомизировали в группу терапии ситаглиптином ($n = 142$) или группу стандартного лечения ($n = 140$) [15]. Первичной конечной точкой служили изменения показателей средней общей и максимальной толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии, оцененные через 24 мес. терапии. При использовании ситаглиптина наблюдалось более выраженное улучшение гликемического контроля по сравнению со стандартной

терапией ($-0,5 \pm 1,0$ против $-0,2 \pm 0,9\%$; $p = 0,004$) без увеличения частоты гипогликемий и массы тела. Кроме того, терапия ситаглиптином по сравнению с традиционным лечением способствовала значимому уменьшению средней толщины КИМ сонных артерий у пациентов с СД2 без установленных ранее ССЗ ($-0,029$ (SE 0,013) против 0,024 (SE 0,013) мм; $p = 0,005$).

В ретроспективном когортном исследовании с участием 37 317 пар пациентов, получавших терапию иДПП-4 или препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), со средним периодом наблюдения 2,1 года, применение иДПП-4 было связано со статистически значимым снижением риска госпитализации по поводу серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,75–0,82), сердечной недостаточности на 24% (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,79–0,93), ОИМ на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,68–0,92) и цереброваскулярных заболеваний на 18% (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,67–0,77) по сравнению с ПСМ. При анализе отдельных иДПП-4 было установлено, что терапия ситаглиптином (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,85–0,94) и вилдаглиптином (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,60–0,99) ассоциировалась со статистически значимо более низким риском госпитализации по причине MACE, тогда как при приеме саксаглиптина наблюдалась тенденция к увеличению риска госпитализации по причине сердечной недостаточности на 59% (ОР 1,59; 95% ДИ: 1,00–2,55), приближающаяся к статистической значимости [16].

Кардиопротективные свойства иДПП-4 объясняют их многогранным воздействием на сердечно-сосудистую систему, включающим противовоспалительную активность, улучшение эндотелиальной функции, снижение образования пенистых клеток макрофагов, уменьшение пролиферации гладких мышц, поляризацию макрофагов в сторону фенотипа M2, а также позитивное влияние на метаболизм липидов и артериальное давление (рис. 2). В частности, в ряде

ФОРСИГЛЕКС ЛОНГ

ситаглиптина + метформин с пролонгированным высвобождением

 Акрихин

ГАРМОНИЯ ДУЭТА. ОДНА ТАБЛЕТКА В СУТКИ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ДИАБЕТА

ФОРСИГЛЕКС ЛОНГ – единственная в России фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина пролонгированного действия¹ для приема 1 таблетки в сутки²

1 ТАБЛЕТКА
24 ЧАСА[#]

- лучше приверженность^{*3,4}
- лучше снижение HbA1c^{*5,6}
- защита функции β-клеток^{5,6}
- длительный гликемический контроль^{7,8}



РИМ-2024-1086.

Реклама. АО «АКРИХИН». www.akrihin.ru.

*По сравнению с альтернативными вариантами терапии: монотерапией метформином, а также доступными на данный момент фиксированными или свободными комбинациями ситаглиптина и метформина немедленного высвобождения

¹Препарат Форсиглекс Лонг в дозировке 1000 мг + 100 мг следует принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки

1. Государственный реестр лекарственных средств: <https://gris.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Дата обращения 24.01.2025.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсиглекс Лонг ЛТ-Н(006996)-(РФ-РУ) от 25.09.2024.

3. Saini SD, et al. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases // Am J Manag Care. 2009 Jun;15(6):e22-33.

4. Мкртычян А.М. Янумет Лонг: повышение приверженности терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2018; 1; 34-39.

5. Goldstein BJ, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care 2007; 30(8):1979-87.

6. Reasner C, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. ± 7. P. 644-652.

7. Williams-Herman D, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2010;12(5):442-451.

8. Ku E.J., et al. Four-year durability of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes in clinical practice; COSMIC study // PLoS One. 2015. Vol. 10. ± 6. P.e0129477.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

клинических исследований на фоне приема иДПП-4 у пациентов с СД2 отмечалось снижение концентрации маркеров системного вялотекущего воспаления (Low Grade Inflammation), включая С-реактивный белок, интерлейкины (ИЛ) 1 β , 6 и 18, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), секреторную фосфолипазу А2, а также маркер активации макрофагов sCD163 [17]. Одновременно регистрировалось повышение плазменного и моноцитарного уровня противовоспалительного ИЛ-10, что указывает на сдвиг иммунного ответа в противовоспалительную сторону. Эти изменения, по всей видимости, опосредованы прямой блокадой дипептидилпептидазы-4 (антигена CD26) на лейкоцитах, нарушением трансдукции провоспалительных сигналов и подавлением экспрессии воспалительных генов, что в сумме приводит к перестройке цитокинового профиля.

Дополнительно в ряде клинических исследований было продемонстрировано, что иДПП-4 способны уменьшать эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД2: это проявлялось улучшением показателя поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии, отражающего улучшение функции эндотелия. Улучшение эндотелиальной функции также связывают увеличением эндотелиальных прогениторных клеток, регулируемых стромальным фактором 1 α , который служит одним из субстратов дипептидилпептидазы-4, способствуя регенерации эндотелия. Кроме того, на фоне приема иДПП-4 регистрировалось уменьшение количества веществ клеточной адгезии, таких как растворимая молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и Е-селектин, что указывает на снижение адгезивных свойств эндотелия и уменьшение воспалительного ответа. Также в ряде исследований отмечено благоприятное влияние иДПП-4 на показатели артериального давления. В частности, в метаанализе 15 исследований ($n = 5636$) было установлено, что у пациентов с СД2 прием иДПП-4 по сравнению с плацебо или отсутствием терапии приводил к умеренному снижению артериального давления: систолического – в среднем на 3,04 (р <0,00001), диастолического – на 1,47 мм рт. ст. (р <0,00001) [18]. Это также может способствовать снижению сердечно-сосудистых рисков.

Таким образом, иДПП-4 обладают благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему, что подтверждается результатами клинических исследований и метаанализов. Эти данные свидетельствуют о потенциальной пользе иДПП-4 в снижении сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД2, особенно с учетом хорошей переносимости и благоприятного профиля безопасности этого класса лекарственных средств.

Нейропротективные эффекты иДПП-4

СД2 представляет собой не только значимый фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф

и ХБП, но и одну из наиболее значимых причин развития когнитивных нарушений и нейродегенеративных заболеваний. Согласно данным анализа Gudala K. et al., в который вошли 28 проспективных наблюдательных исследований, включивших 12 833 человека с диабетом (медиана наблюдения 3,7 года), риск развития деменции у пациентов с СД2 оказался на 73% (ОР 1,73; 95% ДИ: 1,65–1,82) выше, чем у лиц без диабета [19].

В анализе Swedish National Diabetes Register, объединившем 378 299 пациентов с СД2 и 1 886 022 лиц из контрольной группы, в качестве конечных точек в этой работе оценивалась заболеваемость болезнью Альцгеймера, сосудистой и несосудистой деменцией. Важно отметить, что связь между диабетом и деменцией определялась с поправкой на уровень HbA1c при медиане наблюдения 6,87 года. Результаты продемонстрировали повышение риска сосудистой деменции у пациентов с СД2 на 36% (ОР 1,36; 95% ДИ: 1,33–1,39) по сравнению с контролем. Также при диабете имела место более высокая вероятность развития несосудистой деменции. Примечательно, что данный риск коррелировал с уровнем гликемического контроля: по сравнению с пациентами с СД2, имеющими показатели HbA1c <6,9%, у больных с уровнем HbA1c >10,1% риск возникновения болезни Альцгеймера был выше на 34% (ОР 1,34; 95% ДИ: 1,03–1,75), сосудистой деменции – на 93% (ОР 1,93; 95% ДИ: 1,53–2,42), несосудистой деменции – на 67% (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,45–1,91) [20].

Дипептидилпептидаза-4 представлена в организме в двух основных формах – мембранные связанный белок и растворимая форма (sДПП-4). В отличие от мембранных связанных форм, sДПП-4 не содержит внутриклеточного хвоста и трансмембранных областей, но сохраняет свою каталитическую активность. Мембранные связанные формы ДПП-4 широко экспрессируются на поверхности клеток различных тканей, включая кишечник, печень, поджелудочную железу, почки, селезенку, легкие и костный мозг, в то время как sДПП-4 обнаруживается в сыворотке крови и различных биологических жидкостях, таких как слюна, спинномозговая жидкость, семенная жидкость и желчь. В головном мозге человека ДПП-4 экспрессируется в таламусе, коре головного мозга, белом веществе и мосту. Следовательно, иДПП-4 могут оказывать нейропротективное действие (рис. 3) не только опосредованно, через повышение уровня инкретинов (ГПП-1 и ГИП), но и посредством прямого влияния на дипептидилпептидазу-4 в тканях нервной системы.

Экспериментальные исследования подтверждают, что иДПП-4 обладают противовоспалительным, антиоксидантным и антиапоптозным потенциалом, что может лежать в основе их нейропротективных эффектов. Так, в исследовании El-Sahar A.E. et al. применение иДПП-4 вызывало уменьшение отложения β -ами-

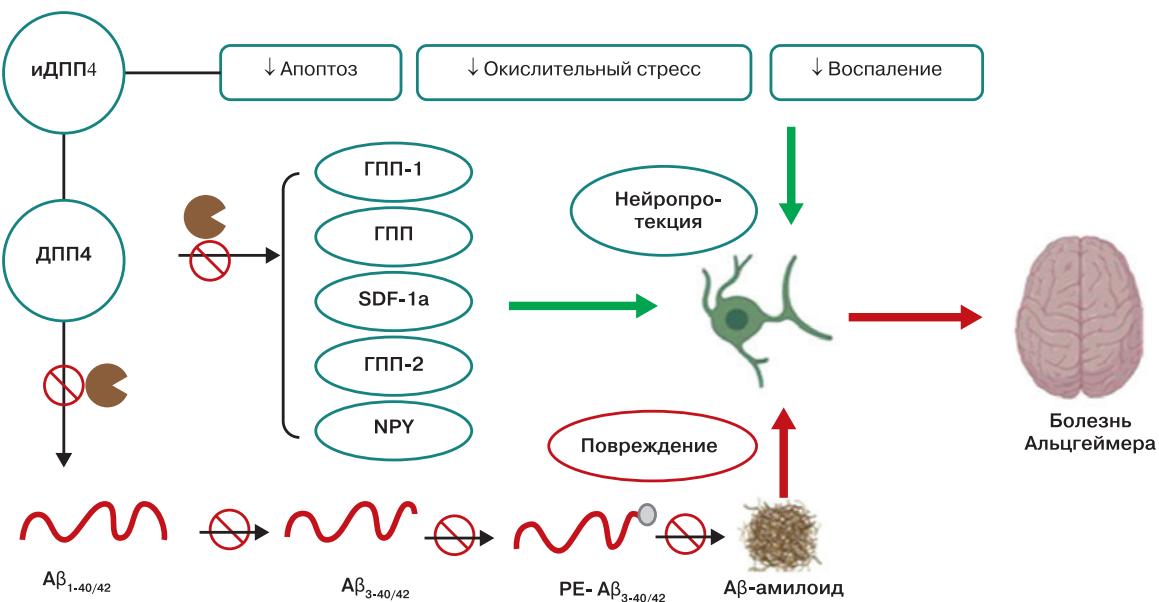


Рисунок 3. Нейропротективные свойства ингибиторов дипептидилпептидазы-4. иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ИЛ – интерлейкин; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозозависимый инсулинопротонный полипептид; SDF-1_a – стромальный клеточный фактор роста альфа; ГПП-2 – глюкагоноподобный пептид-2; NPY – нейропептид Y. Адаптировано из [22]

лоида в структурах мозга, подавление окислительного стресса в гиппокампе и воспалительных процессов в веществе головного мозга грызунов, снижение уровней провоспалительных маркеров (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17, CD163) и повышение содержания противовоспалительных маркеров (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста-бета). В других исследованиях было обнаружено влияние иДПП-4 на течение болезни Альцгеймера, связанное со способностью этих препаратов расщеплять ключевые фрагменты амилоидогенеза. В экспериментах *in vitro* было показано, что ДПП-4 способен расщеплять A β 1-42 и A β 1-40, являющиеся основными компонентами амилоидных отложений у пациентов с болезнью Альцгеймера, до форм A β 3-42 и A β 3-40. В исследовании Calsolaro V. et al. введение ситаглиптина крысам приводило к значительному снижению в гиппокампе уровней провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и NF- κ B, которые относятся к факторам развития болезни Альцгеймера. Еще в одной экспериментальной работе у мышей с легкой черепно-мозговой травмой было продемонстрировано, что ситаглиптин оказывает нейропротекторное действие, увеличивая экспрессию противовоспалительного фактора ИЛ-10 в коре головного мозга и полосатом теле. Снижение экспрессии провоспалительных с помощью иДПП-4 может также подавлять экспрессию NF- κ B и дополнительно снижать содержание в нейронах фермента ВАСЕ-1, являющегося ключевым компонентом амилоидогенного пути образования олигомеров A β . Кроме того, иДПП-4 продемонстрировали способность снижать дифференцировку макрофагов в провоспалительный фенотип M1 и стимулировать дифференцировку макрофагов в нейропротективный фенотип M2.

Добавим, что в последнее время появляются крупные метаанализы и отдельные клинические исследования, которые указывают на возможное положительное влияние иДПП-4 на когнитивные функции у пациентов с СД2. В этом плане показательны, к примеру, результаты популяционного ретроспективного обсервационного когортного исследования, включившего пациентов старше 60 лет с СД2 (n = 15 104, средний возраст 75,4 года, средний период наблюдения 1361,9 дня) [26]. В нем пациенты были разделены на две группы в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии – иДПП-4 (1-я группа) и ПСМ (2-я группа). Назначение иДПП-4 по сравнению с ПСМ у пожилых людей с СД2 было ассоциировано со снижением риска развития деменции на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ: 0,56–0,78; p <0,001) и риска болезни Альцгеймера на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ: 0,52–0,79; p <0,001).

В другом схожем исследовании (проспективном обсервационном) с участием 253 пожилых пациентов с СД2, 52 из которых страдали болезнью Альцгеймера, участники были разделены на две группы: получавшие иДПП-4 (ситаглиптин) и применявшие другие сахароснижающие препараты (метформин, инсулин) [27]. Для оценки нарушения когнитивных функций использовалась малая шкала определения ментального статуса (MMSE). При приеме иДПП-4 в течение 6 мес. наблюдалось достоверное улучшение когнитивных функций у исследуемых пациентов как с болезнью Альцгеймера, так и без нее (p = 0,034). Важно отметить, что использование ситаглиптина в этом исследовании чаще позволяло снизить дозы инсулина у больных СД2 (p <0,001), что может косвенно указывать на улучшение контроля гликемии и соответственно снижение рисков разви-

тия когнитивных нарушений на фоне применения иДПП-4.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о значительной взаимосвязи между СД2 и повышенным риском развития различных форм деменции, что подчеркивает необходимость разработки и внедрения эффективных стратегий для профилактики и лечения когнитивных нарушений у пациентов с диабетом. Препараты класса иДПП-4 демонстрируют нейропротективное влияние в отношении болезни Альцгеймера (улучшение течения и снижение риска развития этого заболевания), включающее модуляцию амилоидогенеза, нейровоспаления, а также улучшение когнитивных функций у пожилых пациентов. Необходимы дальнейшие клинические исследования, направленные на изучение механизмов действия и эффективности иДПП-4 в контексте нейропротекции.

Рациональный выбор комбинированной терапии: от теории к практике

Учитывая представленные выше данные о многочисленных плеiotропных эффектах иДПП-4, в том числе об их кардио- и нейропротективных свойствах, а также доказанные преимущества ранней комбинированной терапии сахароснижающей терапии с метформином, перед клиницистами встает важный практический вопрос оптимального выбора конкретного препарата и лекарственной формы. Современная концепция персонализированного подхода к лечению СД2 предполагает не только учет эффективности и безопасности терапии, но и такие факторы, как удобство применения, приверженность пациентов к лечению и долгосрочная устойчивость гликемического контроля. В этом аспекте особого внимания заслуживают фиксированные комбинации (ФК) иДПП-4 с метформином, которые объединяют в себе доказанную эффективность и безопасность комбинированной терапии с практическими преимуществами упрощенного режима дозирования.

Комбинация ситаглиптина и метформина обеспечивает значительно лучший гликемический контроль по сравнению с монотерапией: в 24-недельном РКИ снижение HbA1c в группе пациентов на терапии ситаглиптин + метформин 100 мг/2000 мг составило -2,07% против -1,30% в группе монотерапии метформином 2000 мг и -0,83% в группе монотерапии ситаглиптином ($p < 0,001$) [32]. Более того, прием комбинации метформина и ситаглиптина был связан с аддитивным повышением уровня активного ГПП-1 более, чем в 4 раза [33].

Позиции комбинированной терапии в современных Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом

В 12-м издании Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2025) позиция комбинированной терапии при ини-

циации лечения СД2 значительно усиlena. Обратим внимание, что, согласно этому руководству, у пациентов в дебюте СД2 без АССЗ, ХСН и ХБП раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества в плане долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c (что было показано на примере исходного назначения комбинации препарата иДПП-4 с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной монотерапией метформином и последующим добавлением иДПП-4 в исследовании VERIFY) [28].

Преимущества фиксированных комбинаций по влиянию на приверженность терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Исследование Bohm A.K. et al. (2021), посвященное изучению приверженности пациентов пероральной комбинированной терапии при СД2, продемонстрировало значительные преимущества ФК перед свободными комбинациями лекарственных средств. В этом ретроспективном когортном исследовании было выявлено статистически значимое повышение приверженности к терапии при использовании ФК ситаглиптина и метформина по сравнению со свободной комбинацией этих препаратов: в первый год на 22%, во второй – на 25% и в третий – на 29%. Особенno выраженные различия отмечались у пациентов с исходно низкой приверженностью и большим количеством принимаемых таблетированных лекарств [29].

Высокая приверженность терапии, в свою очередь, положительно отражается на клинических исходах при СД2. Исследование Kim Y.Y. et al. продемонстрировало, что хорошая приверженность лечению ассоциируется со снижением общей смертности на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,65–0,80) и уменьшением риска госпитализаций на 10% (ОР 0,90; 0,87–0,94) по сравнению с пациентами, имеющими низкую приверженность [31].

Таким образом, прием ФК метформина и иДПП-4 обеспечивает не только улучшение приверженности терапии, но и потенциальное снижение общей смертности и риска госпитализаций, что делает такой подход к лечению клинически обоснованной стратегией для оптимизации долгосрочных исходов у пациентов с СД2.

Роль фиксированных комбинаций иДПП-4 и метформина в современной терапии сахарного диабета 2 типа: преимущества препарата Форсиглекс Лонг®

Как уже отмечено выше, применение ФК сахароснижающих препаратов позволяет существенно упростить схему лечения, повысить приверженность пациентов к терапии и достичь более устойчивого гликемического контроля. Особое место среди ФК занимает препарат Форсиглекс Лонг®, выпуска-

емый в таблетках с модифицированным высвобождением, каждая из которых содержит метформин пролонгированного действия (1000 мг) и ситаглиптина (100 мг). Препарат предназначен для приема 1 раз в день во время еды (желательно вечером) [30]. Эта комбинация объединяет лекарственные компоненты с комплементарными механизмами действия: метформин снижает синтез глюкозы в печени, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и повышает чувствительность к инсулину за счет усиления периферического захвата и утилизации глюкозы, тогда как ситаглиптина ингибитирует дипептидилпептидазу-4, повышая концентрацию двух гормонов семейства инкретинов – ГПП-1 и ГИП. Важно отметить, что фармакокинетика метформина и ситаглиптина при приеме в комбинации остается неизменной, что указывает на отсутствие нежелательного лекарственного взаимодействия между ними [30].

Препарат Форсиглекс Лонг® показан для лечения взрослых пациентов с СД2 в следующих случаях [30]:

- в качестве стартовой терапии для улучшения контроля гликемии, когда соблюдение диеты и режима физических нагрузок не позволяет достичь адекватного гликемического контроля;
- в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения контроля гликемии у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином;
- в комбинации с ПСМ, тиазолидиндионами или инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне двойной терапии.

Заключение

СД2 представляет собой глобальную медико-социальную проблему, что обусловлено как неуклонным ростом распространенности этой патологии, так и ее

тесной связью с различными осложнениями, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые остаются ведущей причиной смертности у пациентов с диабетом. На сегодняшний день иДПП4 прочно вошли в клиническую практику лечения СД2 и зарекомендовали себя как препараты с превосходным профилем безопасности, не оказывающие негативного влияния на массу тела, характеризующиеся минимальным количеством нежелательных эффектов и хорошей переносимостью, в том числе и на поздних стадиях ХБП, что является важным фактором при выборе терапии для коморбидных пациентов. В соответствии с современными отечественными и международными руководствами по лечению СД2 препараты этого класса рекомендуются к применению уже на начальных этапах терапии, что позволяет достичь более быстрого и стабильного гликемического контроля, улучшить долгосрочный прогноз и снизить риск развития осложнений. Форсиглекс Лонг® как представитель фиксированных комбинаций с модифицированным высвобождением для приема 1 раз в сутки воплощает в себе все современные принципы персонализированной диабетологии. Этот препарат органично сочетает доказанные плейотропные эффекты иДПП-4, включая их кардио- и нейропротективные свойства, с практическими преимуществами упрощенного режима дозирования, что полностью соответствует текущим российским клиническим рекомендациям о необходимости ранней комбинированной терапии даже в дебюте СД2. Учитывая значительное повышение приверженности пациентов к лечению, превосходство над комбинацией ПСМ с метформином с точки зрения безопасности и влияния на массу тела, а также благоприятный сердечно-сосудистый профиль, Форсиглекс Лонг® представляет собой оптимальное решение для широкого круга пациентов с СД2, нуждающихся в эффективной, безопасной и удобной комбинированной терапии.

Литература/References

1. Cook AK, Behrend E. SGLT2 inhibitor use in the management of feline diabetes mellitus. *J Vet Pharmacol Ther.* 2025;48 Suppl 1(Suppl 1):19–30. doi: 10.1111/jvp.13466.
2. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: Global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant.* 2025:gfaf177. doi: 10.1093/ndt/gfaf177. Online ahead of print.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М. 2025.
4. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The legacy effect in type 2 diabetes: Impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019;42(3):416–26. doi: 10.2337/dc17-1144.
5. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): A 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519–29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
6. Cheung JTK, Yang A, Wu H, Lau ESH, Lui J, Kong APS et al. Association of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor initiation at glycated haemoglobin <7.5% with reduced major clinical events mediated by low glycated haemoglobin variability. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(8):3339–51. doi: 10.1111/dom.15662.
7. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the β -cell-centric Classification Schema. *Diabetes Care.* 2016;39(2):179–86. doi: 10.2337/dc15-1585.
8. Bluher M, Malhotra A, Bader G. Beta-cell function in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: Analyses of baseline data from 15 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(5):1403–7. doi: 10.1111/dom.14969.
9. Cheung JTK, Yang A, Wu H, Lau ESH, Lui J, Kong APS et al. Association of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor initiation at glycated haemoglobin <7.5% with reduced major clinical events mediated by low glycated haemoglobin variability. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(8):3339–51. doi: 10.1111/dom.15662.
10. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: Exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):e11–e12. doi: 10.2337/dc13-1523.
11. Lin T, Cai Y, Tang L, Lian Y, Liu M, Liu C. Efficacy and safety of sitagliptin and insulin for latent autoimmune diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2022;13(9):1506–19. doi: 10.1111/jdi.13814.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1):S1–344.
13. Makrilia K. The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: When to select, what to expect. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15):2720. doi: 10.3390/ijerph16152720.

14. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(2):112–20. doi: 10.1111/dom.12000.
15. Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, Yoshii H, Onuma T, Kurabayashi N et al.; Collaborators on the Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE) Trial. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: The Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE): A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2016;39(3):455–64. doi: 10.2337/dc15-2145. Erratum in: *Diabetes Care.* 2017;40(6):808. doi: 10.2337/dc17-er06a.
16. Wang J, Wu HY, Chien KL. Cardioprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas in addition to metformin: A nationwide cohort study of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2022;48(3):101299. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101299.
17. Wicinski M, Gorski K, Wodkiewicz E, Walczak M, Nowaczewska M, Malinowski B. Vascular protective effects of vildagliptin. Focus on atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2275. doi: 10.3390/ijms21072275.
18. Zhang X, Zhao Q. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2016;34(2):167–75. doi: 10.1097/JHH.00000000000000782.
19. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig.* 2013;4(6):640–50. doi: 10.1111/jdi.12087.
20. Celis-Morales S, Franzen AM, Svensson N, Sattar S, Gudbjorndottir. EASD. 56th Annual Meeting. September 2020.
21. Jiang X, Li J, Yao X, Ding H, Gu A, Zhou Z. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: A narrative review. *Front Pharmacol.* 2024;15:1361651. doi: 10.3389/fphar.2024.1361651.
22. El-Sahar AE, Safer MM, Zaki HF, Attia AS, Ain-Shoka AA. Sitagliptin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic rats: Implication of the oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Life Sci.* 2015;126:81–86. doi: 10.1016/j.lfs.2015.01.030.
23. Hung YW, Wang Y, Lee SL. DPP-4 inhibitor reduces striatal microglial deramification after sensorimotor cortex injury induced by external force impact. *FASEB J.* 2020;34(5):6950–64. doi: 10.1096/fj.201902818R.
24. Jiang X, Li J, Yao X, Ding H, Gu A, Zhou Z. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: A narrative review. *Front Pharmacol.* 2024;15:1361651. doi: 10.3389/fphar.2024.1361651.
25. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.* 2016;12(6):719–32. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.010.
26. Kim YG, Jeon JY, Kim HJ, Kim DJ, Lee KW, Moon SY, Han SJ. Risk of dementia in older patients with type 2 diabetes on dipeptidyl-peptidase iv inhibitors versus sulfonylureas: A real-world population-based cohort study. *J Clin Med.* 2018;8(1):28. doi: 10.3390/jcm8010028. Erratum in: *J Clin Med.* 2019;8(3):E389. doi: 10.3390/jcm8030389.
27. Isik AT, Soysal P, Yay A, Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;123:192–98. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.010.
28. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М. 2025.
29. Bohm A-K, Schneider U, Aberle J, Stargardt T. Regimen simplification and medication adherence: Fixed-dose versus loosedose combination therapy for type 2 diabetes. *PLoS ONE.* 2021;16(5):e0250993. doi: 10.1371/journal.pone.0250993.
30. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсиглекс® Лонг. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ceaf2b6-8a2d-4835-bc14-d8e8839fdab9 (дата обращения – 03.10.2025).
31. Kim YY, Lee JS, Kang HJ, Park SM. Effect of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):12190. doi: 10.1038/s41598-018-30740-y.
32. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(8):1979–87. doi: 10.2337/dc07-0627. Erratum in: *Diabetes Care.* 2008;31(8):1713.
33. Migoya EM, Bergeron R, Miller JL, Snyder RN, Tanen M, Hilliard D et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(6):801–8. doi: 10.1038/clpt.2010.184. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(2):320.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

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

*Автор, ответственный за переписку: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 03.10.2025. Рецензия получена 28.10.2025. Принята к публикации 31.10.2025.

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

Tatyana Yu. Demidova – D. 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; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***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: maremizm@gmail.com

Received: 03.10.2025. **Revision Received:** 28.10.2025. **Accepted:** 31.10.2025.



Проблема гипотиреоза сегодня: актуальные задачи и решения

Бирюкова Е.В.¹, Платонова Н.М.², Шинкин М.В.³

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. И.И. Дедова» Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Гипотиреоз – клинический синдром, формирующийся вследствие снижения функции щитовидной железы, что проявляется уменьшением уровня тиреоидных гормонов в крови. Частота выявления гипотиреоза зависит от пола и возраста пациента. В статье рассматриваются ключевые причины первичного и вторичного гипотиреоза. Основным фактором, вызывающим первичный гипотиреоз, выступает аутоиммунный тиреоидит, который может возникать как изолированно, так и в сочетании с другими аутоиммунными патологиями. Степень выраженности клинических проявлений зависит от степени дефицита тиреоидных гормонов. Подробно описана симптоматика гипотиреоза с упором на патологические изменения сердечно-сосудистой системы. Гипотиреоз наиболее часто встречается у пожилых пациентов и людей старческого возраста, для которых характерна такая особенность, как смазанная клиническая картина этого заболевания. Отдельное внимание уделено трудностям диагностики гипотиреоза, который иногда «маскируется» под симптомы других заболеваний. Подтверждение диагноза требует проведения комплекса лабораторных и инструментальных исследований. Лечение гипотиреоза, независимо от его причины, осуществляется с использованием заместительной терапии левотироксином натрия (L-T4). Предложены рекомендации по оптимизации подходов к лечению тиреоидной недостаточности.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиреоидные гормоны, тиреотропный гормон, заместительная терапия, левотироксин натрия (L-T4).



The problem of hypothyroidism today: Current challenges and solutions

Biryukova E.V.¹, Platonova N.M.², Shinkin M.V.³

¹Russian University of Medicine, Moscow

²National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

³A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia

Hypothyroidism is a clinical syndrome resulting from decreased thyroid function, manifested by decreased thyroid hormone levels in the blood. The incidence of hypothyroidism varies by gender and age. This article examines the key causes of primary and secondary hypothyroidism. The main factor causing primary hypothyroidism is autoimmune thyroiditis, which can occur in isolation or in combination with other autoimmune pathologies. The severity of clinical manifestations depends on the degree of thyroid hormone deficiency. The symptoms of hypothyroidism are described in detail, with an emphasis on pathological changes in the cardiovascular system. Hypothyroidism is most common in elderly patients and the elderly, who are characterized by a vague clinical picture. Special attention is given to the difficulties of diagnosing hypothyroidism, which sometimes masquerades as symptoms of other diseases. Confirmation of the diagnosis requires a range of laboratory and instrumental studies. Hypothyroidism, regardless of its cause, is treated with sodium levothyroxine (L-T4) replacement therapy. Recommendations for optimizing treatment approaches for thyroid insufficiency are provided.

Key words: hypothyroidism, thyroid hormones, thyroid-stimulating hormone, replacement therapy, levothyroxine sodium (L-T4).

For citation: Biryukova E.V., Platonova N.M., Shinkin M.V. The problem of hypothyroidism today: Current challenges and solutions. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 59–66. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-08

Введение

Недостаток тиреоидных гормонов в тканях и органах приводит к развитию гипотиреоза – состояния, впервые описанного в 1873 г. В. Галлом и связанныго с атрофией щитовидной железы (ЩЖ). В случаях необратимого дефицита тиреоидных гормонов необ-

ходимо пожизненно принимать заместительную терапию левотироксином натрия (синтетический изомер тироксина, L-T4) [1].

Частота встречаемости гипотиреоза составляет примерно 5–7%, ежегодно среди взрослого населения регистрируется около 250 случаев заболевания на 100 тыс.

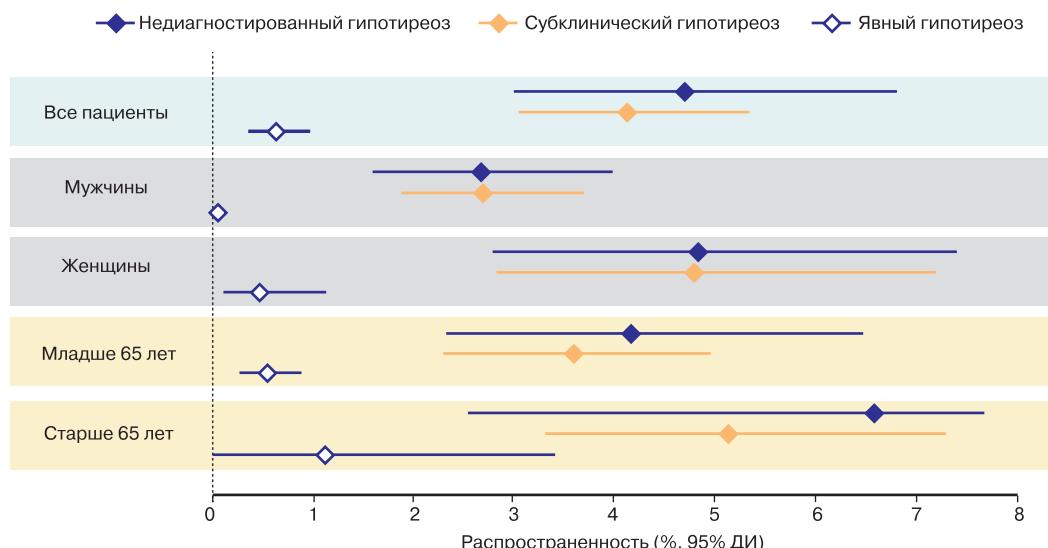


Рисунок 1. Распространенность недиагностированного гипотиреоза по данным метаанализа Mendes D. et al. [7]. ДИ – доверительный интервал

человек [2, 3]. Уровень его распространенности существенно зависит от факторов окружающей среды, таких как потребление йода и селена, а также от пола, возраста и расы человека [4–6]. С учетом субклинических форм частота гипотиреоза может составлять около 15% случаев среди лиц старше 60 лет, особенно среди женщин. Крупные наблюдательные исследования и метаанализы свидетельствуют, что гипотиреоз остается невыявленным у 4–7% населения (рис. 1) [7]. При этом около 80% случаев заболевания приходится на субклиническую, а оставшаяся часть – на явную (манифестную) форму. Распространенность недиагностированного гипотиреоза выше у пожилых людей, женщин и некоторых этнических групп [4].

Несвоевременное выявление и отсрочка лечения тиреоидной недостаточности могут привести к снижению работоспособности, значительному ухудшению качества жизни пациентов, а у лиц старше 65 лет эта проблема ассоциирована с повышенным уровнем общей смертности и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [8]. В связи с этим крайне важно проводить своевременную диагностику гипотиреоза с целью назначения адекватной терапии и достижения оптимальных долгосрочных результатов. Это касается и пациентов с субклиническим гипотиреозом, которым не всегда необходима заместительная терапия тиреоидными гормонами на этом этапе, однако требуется регулярное наблюдение для оценки динамики и изменения тяжести заболевания. Гипотиреоз развивается постепенно, поэтому его симптомы нередко остаются незамеченными длительное время. Это особенно актуально для пожилых людей, поскольку у них такие проявления, как усталость, ощущение холода, замедленность и слабость, являются широко распространенными и не всегда указывают на дефицит тиреоидных гормонов [1, 9].

Несмотря на хорошо изученные принципы заместительной терапии гипотиреоза, у 10–15% пациент-

тов, принимающих L-T4, продолжают отмечаться симптомы заболевания и сохраняется неудовлетворенность результатами лечения [1]. У определенной доли больных (25–40%), длительное время находящихся на заместительной терапии L-T4, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови может выходить за пределы референсных значений. В некоторых ситуациях проблему пытаются устраниить путем увеличения суточной дозы препарата, однако этот метод не всегда оказывается эффективным и обоснованным [1, 9, 10]. Для корректного анализа подобных случаев необходим комплексный подход, так как причины подобных отклонений могут быть обусловлены не только самим гипотиреозом, но и влиянием различных дополнительных факторов. Среди них выделяют низкую приверженность пациента назначенному лечению, ошибки в приеме препарата, наличие сопутствующих патологий (особенно со стороны желудочно-кишечного тракта), прием иных лекарственных средств и другие возможные обстоятельства. Игнорирование этих факторов способно привести к назначению избыточной дозы L-T4, что сопряжено с известными рисками [10].

Основные причины гипотиреоза

Снижение функции щитовидной железы может иметь различную этиологию. Наиболее частая причина первичного гипотиреоза – хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [1, 4]. Диагностика АИТ основывается на наличии первичного гипотиреоза (манифестного или стойкого субклинического), обнаружении антител к тиреоидпероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину, а также выявлении ультразвуковых признаков аутоиммунного поражения [11].

Необратимая потеря функции щитовидной железы обычно наступает после тиреоидэктомии. В случаях гемитиреоидэктомии гипотиреоз развивается в 5–40% случаев, причем вероятность его возникновения растет по мере

увеличения времени, прошедшего с момента оперативного вмешательства.

Развитие гипотиреоза может быть связано и с терапией радиоактивным йодом, а также с внешним облучением области головы и шеи, проводимым в рамках лучевой терапии злокачественных опухолей [1, 12]. Помимо этого, причинами первичного гипотиреоза могут выступать подострый, послеродовый и безболевой тиреоидиты, которые сопровождаются времененным нарушением функций щитовидной железы. Также к провоцирующим факторам относят выраженный дефицит йода [1, 11].

Вторичный гипотиреоз, вызванный сниженной секрецией ТТГ adenогипофизом или тиролиберина гипоталамусом, встречается значительно реже, чем гипотиреоз, обусловленный первичным поражением щитовидной железы. В отличие от первичного, вторичный гипотиреоз выявляется с одинаковой частотой у людей обоих полов [1, 9]. Основные причины его развития – опухоли области гипоталамуса и гипофиза (причем более половины случаев связаны с adenомами гипофиза), а также последствия хирургического вмешательства или лучевой терапии в этой зоне [1, 13].

Важно помнить и о потенциальном риске нарушения функции щитовидной железы при применении определенных лекарственных средств. В настоящее время ятрогенные причины стали более частыми из-за различных видов иммунотерапии [1, 14].

Согласно мнению Rizzo L.F.L. et al., патологические механизмы, вызывающие медикаментозный гипотиреоз, можно классифицировать следующим образом [15]:

- подавление синтеза и/или высвобождения тиреоидных гормонов;
- механизмы, опосредованные иммунной системой;
- медикаментозно индуцированный тиреоидит;
- комбинированные механизмы (например, сочетание различных процессов, включая применение ингибиторов тирозинкиназы);
- угнетение синтеза ТТГ.

Около 14% пациентов, принимавших амиодарон, сталкиваются с развитием амиодарон-индуцированного гипотиреоза (АИГ), предпосылки развития которого включают ранее перенесенную гемитиреоидэктомию, наличие в анамнезе АИТ, послеродового или подострого тиреоидита, медикаментозного тиреоидита, а также хронической болезни почек. Присутствие АТ-ТПО увеличивает риск развития АИГ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом [16]. АИГ чаще всего проявляется в первые 6–18 мес. терапии амиодароном, преимущественно у женщин, пожилых людей, особенно в регионах с достаточным содержанием йода в окружающей среде. Снижение функции щитовидной железы может быть сопряжено с длительной блокадой органификации йода из-за высокого уровня интратиреоидного йода [15]. АИГ не влияет на антиаритмическую эффективность амиодарона и не служит основанием для

его отмены. После завершения приема этого лекарственного средства (по кардиологическим показаниям) у 60% пациентов эутиреоидное состояние восстанавливается в течение 2–4 мес., у оставшихся пациентов гипотиреоз может сохраняться еще на протяжении 5–8 мес. [17].

Тиреоидит является одним из возможных побочных эффектов интерферона альфа (ИФН- α): он наблюдается в 20–40% случаев использования соответствующих препаратов. ИФН- α провоцирует это состояние как посредством иммуномодулирующих механизмов, так и путем прямого цитотоксического действия. При этом у 5–20% пациентов возникает нарушение функции щитовидной железы (чаще у лиц женского пола) [15]. Среди функциональных нарушений щитовидной железы более распространен гипотиреоз, тогда как тиреотоксикоз встречается реже. Нарушения функции щитовидной железы могут возникать на любом этапе применения ИФН- α и даже в течение 6 мес. после его завершения. Это подчеркивает необходимость регулярного мониторинга состояния щитовидной железы у пациентов, получающих такую терапию [15, 17].

Прием ингибиторов тирозинкиназ способен вызывать тиреоидную недостаточность, которая может быть как транзиторной, так и постоянной [14]. Препараторы этого класса способствуют развитию тиреоидной недостаточности через несколько механизмов, включая тиреостатическое действие (угнетение поглощения и органификации йода, а также ингибирование тиреоидпероксидазы), ишемию ткани щитовидной железы вследствие значительного сокращения капиллярной сети (угнетение сосудистого эндотелиального фактора роста) и ускоренный метаболизм тиреоидных гормонов вследствие печеночной микросомальной индукции дейодиназы III. Примерно у трети пациентов, принимающих ингибиторы тирозинкиназы, наблюдается временное повышение уровня ТТГ, которое обычно не требует терапевтического вмешательства. В связи с этим до начала применения ингибиторов тирозинкиназы рекомендуется выполнять оценку функционального состояния щитовидной железы, а затем осуществлять мониторинг каждые 4 нед. в первые 4 мес. терапии. В дальнейшем наблюдение следует проводить с интервалом в 2–3 мес. на протяжении всего периода лечения [14, 15].

Клиническая симптоматика гипотиреоза

Дефицит тиреоидных гормонов приводит к изменениям во всех системах организма, что, с одной стороны, обуславливает разнообразные клинические проявления гипотиреоза, а с другой – усложняет свое-временную диагностику этого заболевания из-за его возможного «маскирования» под различные нетиреоидные заболевания. Кроме того, нередко встречаются моносимптомные формы гипотиреоза, протекающие с доминированием симптоматики какой-то одной системы. Нередко диагноз ставится с задержкой, даже

Таблица. 1. Клинические признаки гипотиреоза

Орган, система	Клинические проявления
Кожа и волосы, подкожно-жировая клетчатка	Сухость кожи, холодная, грубая кожа, выпадение волос, боковых частей бровей, желтая окраска ладоней рук, гнездная алопеция, витилиго, снижение активности потовых и сальных желез, муцинозный отек кожи и подкожно-жировой клетчатки, ломкость и полосатость ногтей
Органы чувств	Охриплость голоса, затруднение носового дыхания, снижение вкуса, остроты слуха, обонятельной чувствительности
Органы дыхания	Снижение жизненной емкости легких, гиповентиляция, плевральный выпот, обструктивное апноэ во сне
Сердечно-сосудистая система	Усталость при физической нагрузке, одышка, брадикардия, кардиомегалия, снижение объема циркулирующей крови, диастолическая гипертензия, увеличение толщины комплекса интима-медиа, диастолическая дисфункция, перикардиальный выпот, сердечная недостаточность, дислипидемия, гипергомоцистинемия
Центральная и периферическая нервная система	Нейропатия, снижение сухожильных рефлексов, парестезии, туннельные синдромы, кохлеарная дисфункция, нарушение памяти, синдромы, сонливость, заторможенность, нарушение когнитивных функций, депрессия, деменция, атаксия
Желудочно-кишечный тракт	Снижение моторики желудочно-кишечного тракта, запоры, дискинезия желчного пузыря и желчных протоков, ахлоргидрия, асцит (очень редко)
Мышечная система	Мышечная слабость, миалгии, артриты, ригидность мышц, выпот в суставных полостях, повышение уровня креатинфосфокиназы
Эндокринная система	Нарушение менструального цикла, галакторея, бесплодие, нарушение регуляции метаболизма глюкозы, сексуальная дисфункция, повышение пролактина, гиперплазия гипофиза
Гемостаз, гемопоэтическая система	Снижение продукции эритропоэтина, анемия, падение концентрации факторов свертывания крови VIII и IX, повышенный риск кровоточивости, увеличение среднего объема тромбоцитов, снижение уровня протеина C и S
Мочевыводящая система, водно-электролитный баланс	Снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, реабсорбции, объема мочеотделения, протеинурия, гипонатриемия
Энергетический обмен	Снижение основного обмена, увеличение массы тела, непереносимость холода, утомляемость, низкая скорость метаболизма, потеря способность организма поддерживать нормальную температуру тела

при наличии выраженных симптомов манифестного гипотиреоза [1, 4]. Основные клинические симптомы гипотиреоза представлены в таблице 1. Существенных клинических отличий между выраженным формами первичного и вторичного гипотиреозов нет. В зависимости от причины вторичный гипотиреоз может сопровождаться симптоматикой дефицита других гормонов гипофиза [1].

Широкий спектр сердечно-сосудистых нарушений при заболеваниях ЦЖ связан с комплексным воздействием тиреоидных гормонов как на миокард, так и на сосудистую систему. Прямое их воздействие на кардиомиоциты включает регуляцию генетической транскрипции в сердечной ткани, изменение проницаемости мембран клеток, а также модуляцию функционирования митохондрий и саркоплазматического ретикулума. Косвенные эффекты выражаются в активации синтеза β -адренорецепторов, повышении их чувствительности к катехоламинам и увеличении плотности этих рецепторов в миокарде [18, 19]. Трийодтиронин (T3) активно участвует в процессе транспорта кальция в кардиомиоцитах, влияя на систолическую и диастолическую функции сердца [9, 18]. Одновременно T3 усиливает чувствительность миокарда к β -адренергической стимуля-

ции, что влечет за собой учащение сердечного ритма, увеличение пульсового давления и минутного объема кровообращения [20].

Уменьшение воздействия тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему (утрата ино- и хронотропного эффектов) проявляется уменьшением минутного объема в состоянии покоя вследствие снижения ударного объема и частоты сердечных сокращений. Из-за увеличения периферического сосудистого сопротивления и одновременного снижения внутрисосудистого объема происходит уменьшение пульсовой волны, снижение перфузии в некоторых тканях [18, 19]. Гемодинамические нарушения при гипотиреозе являются прямым следствием снижения сократимости миокарда. Комплекс характерных гемодинамических сдвигов включает не только повышенное общее периферическое сопротивление, но и диастолическую дисфункцию, систолическую недостаточность левого желудочка и увеличение нагрузки на сердце [19].

При гипотиреозе происходит развитие дистрофии миокарда. Этот процесс характеризуется снижением интенсивности окислительных процессов, замедлением синтеза белков, включая ферментные и миокардиальные, а также уменьшением потребления

кислорода сердечной мышцей. В итоге нарушается сократительная функция сердца, что обусловлено сниженной активностью сократительных белков, таких как актин и миозин. Помимо этого, дистрофия миокарда характеризуется отеком сердечной мышцы и скоплением в перикарде жидкости, которая содержит большое количество альбуминов, холестерина и мукопротеидных веществ. Тяжелые случаи гипотиреоза могут привести к сердечной недостаточности (СН) и смерти [18–20]. Редкое развитие сердечной недостаточности при гипотиреозе объясняется тем, что патологические изменения в миокарде развиваются одновременно с уменьшением скорости основного обмена. Кроме того, снижается потребность периферических тканей в кислороде.

Сочетание атерогенной дислипидемии и диастолической гипертензии при гипотиреозе создает предпосылки для развития атеросклероза и его осложнений. Однако прямая связь гипотиреоза с ишемической болезнью сердца (ИБС) прослеживается лишь у пациентов пожилого возраста, у которых эта патология выступает косвенным фактором риска [4, 18, 19]. В то же время при уже существующем коронарном атеросклерозе некомпенсированный гипотиреоз отягощает течение ИБС, хотя прямых доказательств этого, основанных на проспективных исследованиях, на сегодняшний день нет [19].

Подходы к диагностике гипотиреоза

Лабораторная диагностика гипотиреоза довольно проста: достаточно определить сывороточные уровни ТТГ, позволяющие разграничить первичный и вторичный гипотиреоз, а также свободного тироксина (свТ4). ТТГ считается наиболее чувствительным показателем для диагностики первичного гипотиреоза [5, 11, 13]. Характерная особенность манифестного гипотиреоза – повышение уровня ТТГ вместе со снижением свТ4.

Диагноз вторичного гипотиреоза рекомендуется ставить на основании пониженного содержания свТ4 в сыворотке крови, выходящего за пределы референсных значений, в сочетании с неадекватно низким или низкоНормальным уровнем ТТГ, подтвержденным двумя серийными исследованиями [1, 4, 5]. В ряде случаев, особенно при патологиях гипоталамуса, уровень ТТГ может оставаться в норме, хотя его гормональная активность оказывается сниженной. В редких ситуациях наблюдается незначительное повышение уровня ТТГ; при этом он теряет биологическую активность, так как находится в гликозилированной форме [9]. Диагностическая ценность концентрации свободного Т3 (свТ3) ограничена, поскольку нередко она остается в нормальных пределах из-за компенсаторной гиперстимуляции оставшихся активных клеток щитовидной железы под воздействием повышенного уровня ТТГ. Кроме того, на это влияет активизация фермента дейодиназы D2, которая преобразует Т4 в Т3 [9, 20].

Присутствие АТ-ТПО может свидетельствовать о наличии АИТ, который чаще всего вызывает первичный гипотиреоз; однако сам факт повышения их уровня сам по себе не является основанием для назначения заместительной терапии, если лабораторные показатели функции щитовидной железы остаются в норме [11, 20].

Ультразвуковое исследование щитовидной железы рекомендуется при обнаружении узловых уплотнений или увеличении размеров щитовидной железы при пальпации. Основным эхографическим признаком АИТ считается диффузное снижение эхогенности ткани. При гипертрофической форме АИТ наблюдается значительное увеличение объема щитовидной железы, тогда как при атрофической форме ее объем либо снижен, либо остается в пределах нормы. Структура щитовидной железы при этом гипоэхогенная, неоднородная, с наличием участков выраженной гипоэхогенности [1, 11].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют обнаружить изменения гипофиза (чаще опухоль) у больных вторичным гипотиреозом. Увеличение размеров турецкого седла иногда выявляется при первичном гипотиреозе – оно обусловлено гиперплазией тиреотрофов аденогипофиза [21].

Диагностика гипотиреоза у пациентов старшего возраста представляет собой особенно сложную задачу, что обусловлено стертой клинической картиной. Среди заболеваний щитовидной железы у пожилых людей гипотиреоз встречается наиболее часто. В этой возрастной группе он нередко сопровождается неспецифическими симптомами. Среди последних можно выделить падения, общую слабость, когнитивные нарушения и необъяснимые изменения в поведении. Зачастую клинические проявления могут быть менее выражены на фоне соматических жалоб и других состояний, связанных со старением организма, что отличает пожилых больных от пациентов более молодого возраста [4, 8, 20].

Исследование типа «случай–контроль», проведенное Carle A. et al., выявило, что ни один из 34 симптомов, ассоциированных с гипотиреозом, не позволял с достаточной точностью диагностировать это заболевание у пожилых пациентов, в отличие от более молодых [22]. Дополнительно затрудняют постановку диагноза неспецифические признаки, широко распространенные среди пожилых людей, включая повышенную усталость, слабость, а также снижение умственных и физических способностей. Поскольку симптомы тиреоидной недостаточности часто имеют неспецифический характер, они могут быть ошибочно приняты за проявления возрастных изменений или других заболеваний. Между тем игнорирование гипотиреоза повышает вероятность ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии из-за факторов, таких как гипергомоцистинемия, дислипидемия и нарушение функционирования эндотелия [23].

Учитывая, что в процессе старения наблюдается естественная тенденция к повышению уровня

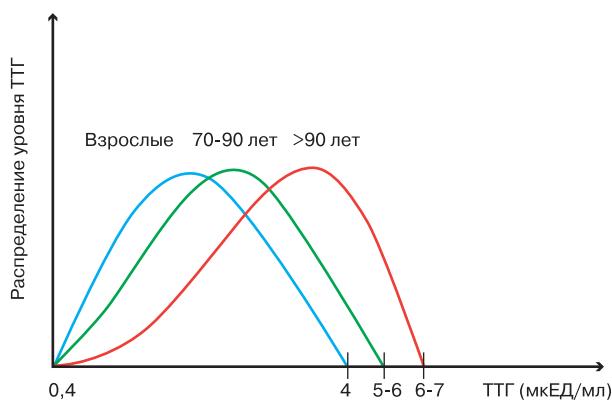


Рисунок 2. Распределение уровня тиреотропного гормона в крови в зависимости от возраста [4]. ТТГ – тиреотропный гормон

циркулирующего ТТГ, диагноз гипотиреоза требует тщательной верификации (рис. 2) [24]. Это позволит выбрать оптимальную стратегию наблюдения и индивидуальную терапию без избыточного или неоправданного лечения. Стоит отметить, что «физиологическое» возрастное увеличение значений ТТГ в сыворотке у лиц пожилого и преклонного возраста не превышает 7–8 мМЕ/л [25].

При оценке ТТГ следует учитывать, что у пожилых людей чаще встречается полипрагмазия, которая может влиять на взаимодействие ТТГ с его специфическим рецептором, изменяя уровень этого гормона. В частности, метформин может ложно занижать результаты ТТГ без изменения уровня свТ4 и тиреоидного статуса у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом, что указывает на необходимость повторной оценки функции щитовидной железы в течение 6–12 мес. после начала приема этого сахароснижающего препарата [26].

Заместительная терапия гипотиреоза

Клинические проявления тиреоидной недостаточности успешно устраняются при применении адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами, которая считается стандартом лечения гипотиреоза. В большинстве случаев применяется монотерапия препаратами левотироксина натрия (L-T4), что вызывает улучшение состояния у значительного числа пациентов [11, 20]. Тироксин не был химически идентифицирован до 1927 г. [20].

При однократном ежедневном приеме L-T4 благодаря процессу дейодирования преобразуется в Т3 – биологически активный гормон, который связывается с ядерными TR α 1- и TR β 1-рецепторами клеток и обеспечивает биологическое действие тиреоидных гормонов. Концентрация Т3 остается стабильной в течение суток благодаря так называемому депо-эффекту. Этот механизм вместе с длительным периодом полувыведения препарата (примерно 7 дней), позволяет ограничиться одним приемом L-T4 в сутки; при этом поддерживаются стабильные уровни Т4 и Т3 в крови,

а также предотвращаются резкие колебания концентраций Т3 [11]. Тема применения комбинированной терапии гипотиреоза с использованием левотироксина и лиотиронина остается предметом дискуссий, поскольку результаты соответствующих клинических испытаний противоречивы. С одной стороны, лиотиронин обеспечивает более быстрое начало лечебного эффекта. Однако его прием сопряжен с рядом серьезных недостатков, включая сложность точного подбора дозы, высокую вероятность передозировки (риск медикаментозного тиреотоксикоза), а также недостаточную изученность долгосрочных последствий подобного терапевтического подхода [1].

При приеме внутрь около 70–80% принятой дозы L-T4 (в форме натриевой соли) эффективно всасывается (при использовании «чистого» Т4, приеме препарата после еды или при использовании очень высоких доз абсорбция снижается). Для достижения максимального эффекта всю индивидуально подобранный дозу L-T4 рекомендуется принимать утром натощак, желательно не менее чем за 30 мин. до еды. Метаболическое действие препарата становится заметным через 24–48 ч от начала терапии, а спустя около 2 нед. лечения проявления гипотиреоза начинают постепенно уменьшаться [13].

Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза служит достижение и поддержание нормальной концентрации ТТГ в сыворотке крови (забор крови осуществляется до приема ежедневной дозы L-T4); в случае центрального (вторичного) гипотиреоза целевым рекомендуется считать уровень свТ4 выше медианы референсного диапазона [1, 11].

Лечение пациентов молодого и среднего возраста следует начинать с применения сразу полной заместительной дозы препарата L-T4 (без предварительного титрования) из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела/сутки. Заместительная терапия гипотиреоза в полном объеме назначается на первые сутки после тиреоидэктомии, при диагностировании гипотиреоза во время беременности [1, 11]. При субклиническом гипотиреозе заместительную терапию L-T4 начинают при уровне ТТГ >10 мЕд/л в дозе 1 мкг на 1 кг массы тела [1, 5].

Для лечения вторичного гипотиреоза также применяется L-T4, в этом случае его доза корректируется на основании оценки концентрации свТ4 в сыворотке крови. Молодым пациентам с таким диагнозом, как правило, требуется более высокие заместительные дозы по сравнению с лицами старшего возраста. У большинства взрослых больных суточная доза L-T4 обычно составляет 1,2–1,6 мкг/кг массы тела [11]. Терапию L-T4 таким пациентам следует начинать только после исключения надпочечниковой недостаточности. Уровень свТ4 в сыворотке крови пациентов следует поддерживать в пределах от средней до верхней границы нормы [11].

Подбор индивидуальной дозировки L-T4 основы-

вается на клинической картине и уровне ТТГ в крови. Концентрации ТТГ и свТ4 достигают стабильности примерно через 6 нед. после начала заместительной терапии или корректировки суточной дозы препарата [1]. После старта лечения уровень ТТГ проверяется через 6–8 нед. и при необходимости корректируется. Пациентам, получающим оптимально подобранную дозу L-T4, рекомендуется ежегодное исследование уровня ТТГ, на результатах которого не сказываются время забора крови и интервал после приема L-T4. В процессе наблюдения за пациентами с гипотиреозом пересмотр дозировки препарата может потребоваться при существенных изменениях массы тела, старении или беременности [1, 11, 20].

Изменение уровня pH желудка может отразиться на всасывании L-T4, что особенно заметно у пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori*, хроническим атрофическим гастритом, гастропарезом, а также при приеме лекарственных средств, воздействующих на желудочную секрецию [20]. Некоторые лекарства могут нарушать всасывание и действие L-T4, что требует мониторинга уровня ТТГ через 4–6 нед. после их назначения. Увеличение дозы L-T4 может понадобиться при назначении препаратов железа, гидроксида алюминия, которые уменьшают его всасывание. Помимо перечисленных препаратов, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин могут увеличивать клиренс L-T4 в печени, что также может потребовать увеличения его дозы для компенсации гипотиреоза.

Заместительная терапия левотироксином натрия в пожилом возрасте

Особое внимание следует уделять вопросам заместительной терапии у пожилых пациентов, у которых гипотиреоз значительно чаще диагностируется по сравнению с молодыми людьми, особенно среди женщин [4, 20]. При выборе и назначении заместительной терапии гипотиреоза больным этой возрастной категории следует учитывать следующие факторы: высокую распространенность сопутствующих соматических заболеваний, их возможное влияние на метаболизм тиреоидных гормонов, воздействие различных лекарственных препаратов на обмен гормонов щитовидной железы и потенциальное влияние этих гормонов на течение коморбидных патологий. Особой осторожности требует лечение пациентов, страдающих одновременно гипотиреозом и ИБС, поскольку терапия с использованием L-T4 может увеличивать потребность миокарда в кислороде. В пожилом возрасте даже небольшое превышение уровня тиреоидных гормонов сопряжено с увеличением риска возникновения мерцательной аритмии, других нарушений сердечного ритма, а также с уменьшением минеральной плотности костей [4, 20].

В связи с этим представляют интерес данные проспективного исследования, проведенного Sawin C.T. et al., в котором изучалась частота развития аритмий

за десятилетний период среди пациентов старше 60 лет (n = 2007), изначально не страдавших фибрилляцией предсердий. За этот период относительный риск впервые выявленной мерцательной аритмии у пациентов с начальными уровнями ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л оказался в 3,1 раза выше (95% доверительный интервал: 1,7–5,5; p < 0,001) по сравнению с участниками исследования, имевшими нормальные значения ТТГ. Кроме того, было установлено, что в 77% случаев снижение концентрации ТТГ обусловлено ятрогенным тиреотоксикозом [27].

Другое исследование, в рамках которого оценивались показатели ТТГ, свободных Т4 и Т3 у пожилых лиц, а также анализировался список принимаемых ими лекарственных препаратов, продемонстрировало, что в половине лабораторно подтвержденных случаев тиреотоксикоз был вызван передозировкой L-T4. Низкий уровень ТТГ был установлен у 9,6% участников, принимавших тиреоидные гормоны, и у 0,8% лиц, не получавших такое лечение (p < 0,001) [28].

У пациентов пожилого возраста рекомендуется придерживаться стратегии назначения малых стартовых доз L-T4 с последующей их медленной титрацией. Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений лечение начинают с назначения L-T4 в дозе 12,5–25,0 мкг/сут., постепенно повышая ее на 12,5–25,0 мкг/сут. с интервалом не менее 4–6 нед. [13, 29]. Подбор заместительной терапии осуществляется с учетом уровня ТТГ и состояния сердечно-сосудистой системы. При признаках ухудшения коронарного кровообращения дозировку L-T4 уменьшают до предыдущего уровня, удлиняя период адаптации. У пожилых пациентов процесс определения оптимальной дозы может длиться до 6 мес. Следует учитывать, что у лиц старше 65 лет нормальный уровень ТТГ может быть несколько выше по сравнению с более молодой группой, поэтому ориентиром здесь могут служить более высокие концентрации этого гормона. Уровень ТТГ имеет тенденцию к небольшому повышению с возрастом: в частности, в группе пожилых людей в возрасте 80 лет и старше без заболеваний щитовидной железы ТТГ равен 6,3–7,5 мМЕ/л [29].

Итак, из-за значительного риска развития субклинического тиреотоксикоза на фоне заместительной терапии при лечении пожилых пациентов с гипотиреозом особое внимание уделяется безопасности применения L-T4, минимизации риска предсердных аритмий и прогрессирующей потери костной массы, которые могут иметь ятрогенное происхождение [4, 8, 20].

При наличии у пациента диагностированной ИБС, требующей срочного восстановления коронарного кровотока (стентирование или аортокоронарное шунтирование), начинать лечение гипотиреоза или корректировать дозу L-T4 для достижения компенсации рекомендуется только после успешного проведения реваскуляризации миокарда. В данном случае пер-

воочередной задачей служит устранение критической ишемии.

Заключение

Гипотиреоз является широко распространенным заболеванием, встречающимся среди людей всех возрастов, с особенно высокой частотой у пожилых. Несмотря на наличие характерных клинических проявлений гипотиреоза, процесс его диагностики часто затруднен, из-за чего начало лечения нередко откладывается на годы. Дефицит тиреоидных гормонов

негативно сказывается на функционировании многих органов и систем, что может маскировать основные симптомы болезни. Успех лечения этого заболевания во многом зависит от своевременного назначения заместительной терапии L-T4, которая в большинстве случаев требуется пациентам на протяжении всей жизни. Применение индивидуального подхода, учитывающего возраст, особенности организма пациента, сопутствующие заболевания и возможные лекарственные взаимодействия, позволяет значительно повысить эффективность лечения.

Литература/References

1. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydyczzyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet*. 2024;404(10460):1347–64. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01614-3.
2. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923–31. doi: 10.1210/jc.2013-2409.
3. Benvena S, Papi G, Antonelli A. Refractory hypothyroidism due to improper storage of levothyroxine tablets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:155. doi: 10.3389/fendo.2017.00155.
4. Calsolaro V, Niccolai F, Pasqualetti G, Tognini S, Magno S, Riccioni T et al. Hypothyroidism in the elderly: Who should be treated and how? *J Endocr Soc*. 2018;3(1):146–58. doi: 10.1210/js.2018-00207.
5. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
6. Yoo WS, Chung HK. Subclinical hypothyroidism: Prevalence, health impact, and treatment landscape. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):500–13. doi: 10.3803/EnM.2021.1066.
7. Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel Marques F. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J*. 2019;8(3):130–43. doi: 10.1159/000499751.
8. Thiruvengadam S, Luthra P. Thyroid disorders in elderly: A comprehensive review. *Dis Mon*. 2021;67(11):101223. doi: 10.1016/j.dismonth.2021.101223.
9. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550–62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
10. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, Sayers A, Draman MS, Greenwood R et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: Evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):32–39. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11312.
11. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021;17(1):4–13. doi: 10.14341/ket12702.
12. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: Systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2243–55. doi: 10.1210/jc.2012-1063.
13. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793–803. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
14. Wang Z, Wang H, Bu C, Meng B, Mu Y, Gao S et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: Mechanism and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(6):827–38. doi: 10.1007/s00228-024-03626-4.
15. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(5):394–404.
16. Laurberg P, Andersen S, Bulow Pedersen I., Carle A. Hypothyroidism in the elderly: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22(1):23–38. doi: 10.2165/00002512-200522010-00002.
17. Burch HB. Drug effects on the thyroid. *N Engl J Med*. 2019;381(8):749–61. doi: 10.1056/NEJMra1901214.
18. Udovicic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):55–59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
19. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1781–96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
20. Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Bliddal S, Klose M. Consequences of under treatment of hypothyroidism. *Endocrine*. 2023;9:84(2):301–8. doi: 10.1007/s12020-023-03460-1.
21. Joshi AS, Woolf PD. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism: A case report and review of the literature. *Pituitary*. 2005;8(2):99–103. doi: 10.1007/s11102-005-3281-8.
22. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S, Laurberg P. Hypothyroid symptoms fail to predict thyroid insufficiency in old people: A population-based case-control study. *Am J Med*. 2016;129(10):1082–92. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.013.
23. Hernando VU, Eliana MS. Role of thyroid hormones in different aspects of cardiovascular system. *Endocrinol Metab Synd*. 2015;(4-2): 166. doi: 10.4172/2161-1017.1000166.
24. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(4):194–204. doi: 10.1038/nrendo.2013.30.
25. Hennessey JV, Espaillat R. Subclinical hypothyroidism: A historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract*. 2015;69(7):771–82. doi: 10.1111/ijcp.12619.
26. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, Valentini U et al. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1589–90. doi: 10.2337/dc09-0273.
27. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249–52. doi: 10.1056/NEJM19941103311901.
28. Mammen JS, McGreedy J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid hormone therapy and risk of thyrotoxicosis in community-resident older adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Thyroid*. 2015;25(9):979–86. doi: 10.1089/thy.2015.0180.
29. Dedon J. Thyroid disease in aging. *Mo Med*. 2022;119(4):351–53.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Бирюкова Елена Валерьевна – д.м.н., профессор эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID 0000-0001-9007-4123; eLibrary SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

Платонова Надежда Михайловна – д.м.н., заведующая отделом терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. И.И. Дедова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6388-1544; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

***Михаил Викторович Шинкин** – научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических заболеваний, врач-эндокринолог ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0000-0003-1548-1487; eLibrary SPIN: 2684-1579; e-mail: m.shinkin@mknc.ru

*Автор, ответственный за переписку: m.shinkin@mknc.ru

Рукопись получена 15.10.2025. Рецензия получена 25.10.2025. Принята к публикации 30.10.2025.

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

Elena V. Biryukova – D. Sci (Med.), professor of the Department of endocrinology, Russian University of Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-9007-4123; eLibrary SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

Nadezhda M. Platonova – D. Sci (Med.), Head of the Department of therapeutic endocrinology, I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6388-1544; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Mikhail V. Shinkin – Researcher at the Department of endocrine and metabolic diseases, endocrinologist, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center of the Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1548-1487; eLibrary SPIN: 2684-1579; e-mail: m.shinkin@mknc.ru

*Corresponding author: m.shinkin@mknc.ru

Received: 15.10.2025. Revision Received: 25.10.2025. Accepted: 30.10.2025.



Эффекты препаратов инкретинового ряда в отношении контроля гликемии и массы тела

Левицкая А.Н., Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г.

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

Нарушение эффектов инкретиновых гормонов – ведущая причина развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения. В настоящее время наиболее эффективными группами препаратов для лечения как СД2, так и ожирения считаются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (семаглутид, лираглутид и др.) и двойные агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида / глюкагоноподобного пептида-1 (тирезептид). При этом наиболее эффективным в отношении контроля гликемии и снижения массы тела является тирезептид, за которым следуют семаглутид и лираглутид.

Ключевые слова: глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид, ожирение, сахарный диабет 2 типа, ожирение, семаглутид, лираглутид, тирезептид.

Для цитирования: Левицкая А.Н., Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г. Эффекты препаратов инкретинового ряда в отношении контроля гликемии и массы тела. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(3): 67–76.
doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-07



Effects of incretin drugs on glycemic control and body weight

Levitskaya A.N., Demidova T.Yu., Lobanova K.G.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Impaired effects of incretin hormones are the leading cause of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity. Currently, the most effective groups of drugs for the treatment of both T2DM and obesity are glucagon-like peptide-1 receptor agonists (semaglutide, liraglutide, etc.) and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide / glucagon-like peptide-1 receptor agonists (tirzepatide). Tirzepatide is the most effective in terms of glycemic control and weight loss, followed by semaglutide and liraglutide.

Key words: glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, obesity, type 2 diabetes mellitus, obesity, semaglutide, liraglutide, tirzepatide.

For citation: Levitskaya A.N., Demidova T.Yu., Lobanova K.G. Effects of incretin drugs on glycemic control and body weight. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 67–76. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-07

Введение

Инкретиновые гормоны, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид (ГИП), являются одними из ключевых регуляторов гликемии, аппетита и массы тела [1, 2]. За счет существования инкретинового эффекта, который определяется как быстрое и резкое усиление секреции инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой, стимулирующую синтез ГИП и ГПП-1 К- и L-клетками кишечника, обеспечивается свое временное и быстрое достижение постпрандbialной нормогликемии. При этом у здоровых людей на фоне инкретинового эффекта секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы (ПЖЖ) увеличивается в 2–3 раза по сравнению с внутривенным введением глюкозы. Таким образом, инкретиновый эффект служит ключе-

вым механизмом ответа на потребление углеводов и поддержание нормальной толерантности к глюкозе [1].

Также важно отметить, что за счет существования механизма «кишечник – мозг – периферия», посредством которого регулируются процессы перистальтики кишечника и поддерживаются липолиз, поглощение глюкозы гепатоцитами, синтез гликогена, образование буровой жировой ткани на фоне снижения глюкокортикоидов в печени, инкретиновые гормоны влияют на гомеостаз углеводов и липидов в организме. Более того, центральные эффекты ГПП-1 играют ключевую роль в контроле аппетита, так как участвуют в стимуляции секреции анорексигенного проопиомеланокартина и активации центра насыщения на фоне уменьшения выработки агапти-пептида и снижения активности центра голода [2].

Принимая во внимание то, что при сахарном диабете 2 типа (СД2) и ожирении имеет место выраженное нарушение функционирования инкретиновой системы, восполнение инкретинового дефекта (в первую очередь посредством применения агонистов рецепторов ГПП-1 и двойных агонистов рецепторов ГИП/ГПП-1) патогенетически оправданно, перспективно и высоко эффективно в отношении гликемического контроля и контроля массы тела как у больных СД2, так и у пациентов с ожирением.

Патогенетическая основа эффективности инкретинов при СД2

Одна из 11 ключевых причин развития СД2 – нарушение инкретинового эффекта [3]. Клинически это проявляется снижением и резким замедлением (иногда полным отсутствием) ранней фазы постпрандиальной секреции инсулина, возникающей под действием ГПП-1 и ГИП, что определяет повышение гликемии после приема пищи [4].

Точный механизм, посредством которого нарушаются процессы реализации инкретинового эффекта, до конца не изучен. Одним из возможных объяснений возникновения инкретинового дефекта служит дисбаланс секреции ГИП и ГПП-1 в кишечнике. Действительно, в ранних исследованиях у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми добровольцами отмечалась гиперсекреция ГИП на фоне сниженной секреции ГПП-1 [4]. Однако в более поздних метаанализах было наглядно продемонстрировано, что секреция инкретиновых гормонов (ГПП-1 и ГИП) у больных СД2 сопоставима с показателями здоровой популяции [5]. Тем не менее было обнаружено, что по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии происходит прогрессивное снижение постпрандиального уровня ГПП-1 [6]. Вследствие этого гипотеза о преимущественном влиянии ГИП на развитие хронической гипергликемии была исключена. Вместе с тем было подтверждено прогрессивное уменьшение уровня ГПП-1 по мере возрастания уровня гликемии и массы тела у пациентов с СД2.

Другой причиной развития СД2 на фоне дефекта инкретиновой системы выступает снижение инсулинового действия инкретинов. Установлено, что по сравнению со здоровыми лицами у пациентов с СД2 ГИП-зависимый синтез инсулина составляет только 40%, а ГПП-1-зависимая секреция инсулина составляет до 70% [4]. Иными словами, при СД2 инсулиновое действие ГИП нарушается более выражено, нежели эффект ГПП-1. Вероятно, причиной этому является тот факт, что на поверхности β -клеток ПЖЖ в большей степени представлены рецепторы к ГПП-1, чем к ГИП. Именно поэтому при наличии углеводных нарушений в первую очередь отмечается дефект инсулинового действия ГИП [7].

При этом эффекты ГИП и ГПП-1 в отношении секреции глюкагона у больных с СД2 значительно не изменяются: ГПП-1 обладает глюкагоностатическим действием, в то время как ГИП стимулирует секрецию глюкагона. Тем не менее существуют данные, наглядно демонстрирующие, что в условиях хронической гипергликемии глюкагонотропное действие ГИП прекращается [4, 8].

Таким образом, при СД2 β -клетки ПЖЖ перестают реагировать на эффекты ГИП (резистентность к ГИП) и частично реагируют на эффекты ГПП-1. Поскольку ГИП является доминирующим гормоном в развитии инкретинового эффекта, несмотря на имеющийся, хоть и сниженный ответ ГПП-1 на прандиальную гликемию, инсулиновое действие инкретинов резко снижается, и это становится ведущей причиной развития хронической гипергликемии [9].

Ввиду того что у пациентов с СД2 частично сохранено инсулиновое действие ГПП-1 на фоне абсолютной резистентности к эффектам ГИП, агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) рассматриваются как патогенетически обоснованные и эффективные терапевтические агенты в отношении контроля гликемии [4]. Действительно, было показано, что введение экзогенного ГПП-1 стимулирует синтез инсулина и снижение гликемии, тогда как экзогенное введение ГИП не сопровождается какими-либо реакциями в плане изменения концентрации инсулина и глюкозы в крови [7, 9]. Также важно отметить, что по своим клиническим эффектам на контроль гликемии и массу тела арГПП-1 превосходят ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) [10]. Это объясняется выраженной супрафизиологичной активацией рецепторов к ГПП-1 на фоне терапии арГПП-1, тогда как действие иДПП-4 основано на prolongированном вырабатываемых в К- и L-клетках инкретинов [10, 11].

Единственная группа препаратов, которая продемонстрировала тенденцию к более выраженному снижению уровней гликемии и массы тела по сравнению с арГПП-1 у пациентов с СД2, – двойные агонисты рецепторов ГИП/ГПП-1 (арГИП/ГПП-1 – тирзепатид) [12]. Вероятной причиной более выраженной клинической результативности двойных арГИП/ГПП-1 является комплексная патогенетически оправданная стимуляция инкретинового эффекта ввиду активации рецепторов ГИП и ГПП-1. Еще одна причина улучшенной эффективности этого класса препаратов – возможное потенцирование эффектов ГПП-1 как на уровне β -клеток ПЖЖ, так и в головном мозге (ГМ), однако это предположение требует последующих доказательств [11, 12].

Таким образом, для лечения пациентов с СД2 в настоящее время наиболее перспективной группой препаратов служат так называемые мультиагонисты инкретиновой оси, представленные тирзепатидом, за которыми следуют арГПП-1 (например, семаглутид).

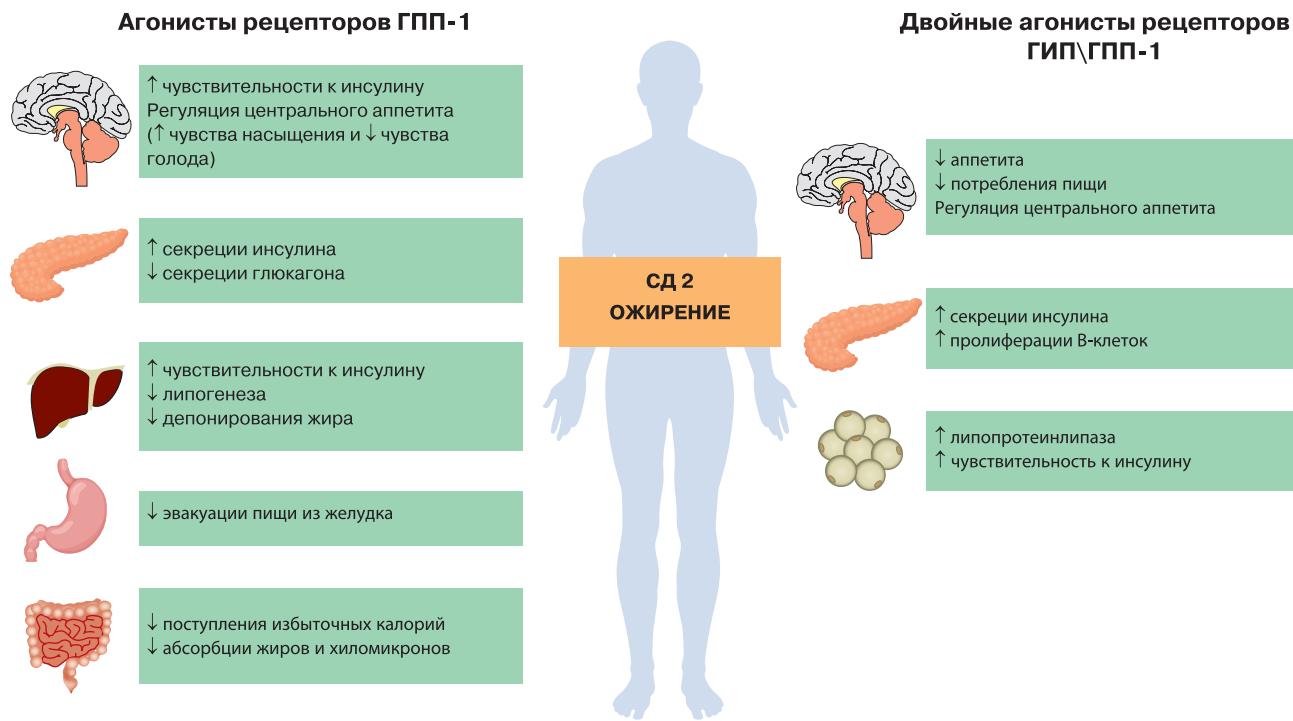


Рисунок. Сравнение механизма действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и двойных агонистов рецепторов глюкозависимого инсулинопротропного полипептида / глюкагоноподобного пептида-1. Примечание: ↑ – усиление эффекта; ↓ – ослабление эффекта; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозависимый инсулинопротропный полипептид; СД2 – сахарный диабет 2 типа. Адаптировано из [9]

Особенности механизма действия инкретинов при ожирении

ИМТ демонстрирует прямую пропорциональную связь с секрецией ГПП-1 и инкретиновым эффектом: так, увеличение этого показателя ассоциировано с прогрессивным снижением секреции ГПП-1 и его инсулинопротропного действия. В частности, у пациентов с ожирением базальная секреция ГПП-1 не нарушена, однако отмечается уменьшение его постпрандиального выброса в кишечнике, что было подтверждено в исследовании, в котором участвовали больные СД2 как с наличием, так и отсутствием ожирения [13]. В то же время у пациентов с ожирением наблюдается увеличение постпрандиальной концентрации ГИП [9]. Метаанализ 23 исследований, посвященных изучению секреции ГИП на фоне орального глюкозотолерантного теста (ОГTT) у пациентов с СД2, показал, что в целом интенсивность этого процесса у них сопоставима со здоровыми добровольцами, однако по мере возрастания ИМТ все же происходит увеличение секреции ГИП [14]. Предполагается, что повышение уровня ГИП при ожирении выступает как важнейший регулятор постпрандиального увеличения уровня триглицеридов в крови [11].

Следовательно, при наличии ожирения отмечается выраженный инкретиновый дефект, и его коррекция в этой группе пациентов патогенетически обоснована. В настоящее время наглядно продемонстрированы преимущества арГПП-1 и двойных арГИП/

ГПП-1 в их влиянии на снижение массы тела [10]. При этом на примере арГПП-1 (лираглутида, семаглуттида) доказана необходимость применения более высоких дозировок этих препаратов для коррекции веса по сравнению с дозами, используемыми при лечении СД2. Вероятно, это объясняется тем, что при введении более высоких дозировок у данных препаратов выше шансы преодоления гематоэнцефалического барьера, поскольку в этом случае выше концентрация лекарственного вещества, не связанного с альбумином.

Основные характеристики арГПП-1 и двойных арГИП/ГПП-1

Как было указано ранее, инкретиновый дефект рассматривается в качестве одной из ведущих причин развития СД2 и ожирения, поэтому терапия арГПП-1 и двойными арГИП/ГПП-1 считается обоснованной и высоко эффективной мерой борьбы с хронической гипергликемией и избыточной массой тела. Механизм действия этих препаратов тесно связан с биологическими эффектами эндогенных ГПП-1 и ГИП, однако каждый из зарегистрированных для лечения СД2 и ожирения представителей арГПП-1 и единственный в настоящее время зарегистрированный FDA арГИП/ГПП-1 тирзепатид обладают индивидуальными уникальными особенностями, что определяет их различную эффективность. Сравнение механизма действия двух этих классов инкретиновых препаратов представлено на рисунке, а их сопо-

ставление по ряду других характеристик приведено в таблице 1.

Первым одобренным FDA в 2005 г. препаратом из группы арГПП-1 стал эксенатид с немедленным высвобождением. Он был разработан на основе эксендина-4 – пептида из 39 аминокислот, выделенного из яда ящерицы *Heloderma suspectum* и имеющего 53% гомологию с человеческим ГПП-1 [11, 15]. При этом эксенатид является синтетической версией эксендина-4 с амилированым C-концом, обеспечивающим стабильность молекулы химического вещества.

Следующим препаратом, разработанным на основе эксендина-4, был ликсисенатид – синтетический пептид, содержащий 44 аминокислоты и характеризовавшийся коротким периодом полувыведения (2–4 ч). С января 2023 г. производство препарата было прекращено по экономическим причинам (за исключением ликсисенатида в составе комбинированного препарата) [11, 15].

В 2012 г. FDA одобрило пролонгированную форму эксенатида, которая была получена путем разработки специальной капсулы, содержащей поли(D, L-лактид-ко-гликолид) – биоразлагаемый полимер, обеспечивающий контролируемое постепенное высвобождение лекарственного средства в течение длительного периода. Разработка пролонгированной формы позволила использовать препарат 1 раз в неделю, что сильно увеличило комплаентность пациентов с СД2, получающих терапию арГПП-1 [11, 15].

Однако использование препаратов на основе эксендина-4 характеризовалось быстрым почечным кли-

ренсом (из-за низкой молекулярной массы молекулы лекарственного вещества), а также их быстрой деградацией под действием фермента ДПП-4, что потребовало инновационного подхода к разработке лекарственных агентов. Именно поэтому следующей ступенью в разработке арГПП-1 стало появление в 2014 г. альбиглутид и дулаглутид – аналогов человеческого ГПП-1 с заменой аланина на глицин в положении 8; такая замена делает пептиды устойчивыми к ферментативной активности ДПП-4 и позволяет использовать указанные препараты 1 раз в неделю. При этом альбиглутид образуется в результате генетического слияния двух модифицированных рекомбинантных молекул ГПП-1, связанных друг с другом рекомбинантным человеческим альбумином, тогда как дулаглутид получают путем конъюгации двух аналогов ГПП-1 с Fc-фрагментом модифицированного моноклонального антитела (IgG4) через пептидный ((Gly 4 Ser) 3 Ala) линкер. Важно добавить, что оба препарата обладают большой молекулярной массой, что обуславливает их длительный почечный клиренс и пролонгацию клинических эффектов [11].

Наиболее инновационными, эффективными и гомологичными по отношению к человеческому ГПП-1 являются лираглутид и семаглутид, имеющие идентичную нуклеотидную последовательность с этим инкретиновым гормоном на 97 и 94% соответственно. Химическая структура обоих препаратов характеризуется наличием ацилированного лизина в положении 26 для облегчения нековалентного связывания сывороточного альбумина. Это необ-

Таблица 1. Сравнительная характеристика препаратов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и двойных агонистов рецепторов глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида / глюкагоноподобного пептида-1 [11, 15]

Характеристика	Препараты						
	Эксенатид	Эксенатид long	Ликсисенатид	Дулаглутид	Лираглутид	Семаглутид	Тирзепатид
Агонизм рецепторов	ГПП-1	ГПП-1	ГПП-1	ГПП-1	ГПП-1	ГПП-1	ГПП-1 и ГИП
Одобрение FDA для лечения СД2 (год одобрения)	Да (2005)	Да (2012)	Да (2016)	Да (2014)	Да (2010)	Да: 2017 – инъекционная форма; 2019 – пероральная форма	Да (2022)
Одобрение FDA для лечения ожирения (год одобрения)	Нет	Нет	Нет	Нет	Да (2014)	Да: 2021 – инъекционная форма	Да (2023)
Максимальная дозировка и частота применения	Парентеральная форма: 10 мкг 2 раза в день	Парентеральная форма: 2 мг 1 раз в неделю	Парентеральная форма: 20 мкг 1 раз в день	Парентеральная форма: 4,5 мг 1 раз в неделю (в России зарегистрирован в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю)	Парентеральная форма: 1,8 мг 1 раз в день при СД2; 3,0 мг 1 раз в день при ожирении	Парентеральная форма: 2 мг 1 раз в неделю при СД2; 2,4 мг 1 раз в неделю при ожирении (зарегистрирована в России 03.10.2024). Пероральная форма: 14 мг 1 раз в день	Парентеральная форма: 15 мг 1 раз в неделю (зарегистрирован в России 23.01.2025)

Примечание: long – форма пролонгированного действия; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

ходимо для продления периода полураспада данных химических молекул в плазме [11]. В отличие от лираглутида, семаглутид характеризуется заменой остатка аланина на некодирующую аминокислоту, 2-аминоизомаслянную кислоту (Aib) в положении 8, что определяет его защиту от N-концевого протеолиза при сохранении сродства к рецепторам ГПП-1 [11]. Эта особенность семаглутида крайне существенна, так как способна обеспечивать поддержание его высокой концентрации в течение всего периода лечения. Действительно, при изучении фармакокинетики лираглутида и семаглутида было установлено, что медианная концентрация семаглутида при его применении в дозе 1,0 мг в неделю составляет 30,6 нМ к 4-й неделе терапии и существенно не изменяется вплоть до 56-й недели [16], тогда при введении лираглутида в дозе 3,0 мг/неделю этот показатель достигает своего пика к 8-й неделе (29,4 нМ) и постепенно снижается вплоть до 56-й недели (17,7 нМ) [17]. Таким образом, особенности химической структуры семаглутида позволяют достигать более стабильной концентрации препарата на протяжении всего периода лечения, что позволяет считать его более эффективным (по сравнению с лираглутидом) в отношении контроля гликемии и массы тела [11]. Другое преимущество семаглутида заключается в способности этого арГПП-1 распространяться в глубокие и латеральные отделы гипоталамуса, достигая его задней части, в то время как лираглутид не распространяется дальше дугообразного ядра гипоталамуса; это также может потенциально объяснить большую эффективность семаглутида в сравнении с лираглутидом в плане снижения массы тела [18].

На сегодняшний день опубликованы данные о двух двойных арГИП/ГПП-1. Первый из них, NNC0090-2746, представляет собой пептид из 40 аминокислот, ацилированный жирной кислотой C16:0 до остатка лизина в положении 40. Модифицированный пептид содержит 2 замены Aib в положениях 2 и 20 с молекулярной массой 4,5 кДа. Благодаря такой химической структуре сродство NNC0090-274 к рецепторам ГИП и ГПП-1 в 7 и 5 раз выше, чем у соответствующих гормонов. Это предполагает высокую эффективность данной молекулы в контроле гликемии и массы тела [11]. Однако на сегодняшний день препарат не зарегистрирован FDA.

Второй двойной арГИП/ГПП-1, тирзепатид, тоже является пептидом, содержащим 39 аминокислот и ацилированным жирной двухосновной кислотой C20:0 до остатка лизина в положении 20, с молекулярной массой 4,8 кДа. Тирзепатид разработан как несбалансированный агонист с точки зрения его сродства к рецепторам ГИП и ГПП-1: препарат продемонстрировал схожую с ГИП способность активировать соответствующие рецепторы ($EC_{50} = 22,4$ пМ для тирзепатида против $33,4$ пМ для ГИП), но оказался в 13 раз слабее, чем ГПП-1 в активации его рецепторов ($EC_{50} = 934$ пМ для тирзепатида против $70,5$ пМ для ГПП-1)

[19]. Отличная от NNC0090-2746 химическая структура тирзепатида определяет его более длительный период полуыведения по сравнению с первой молекулой: 120 против 19–25 ч [20]. Предполагается, что несбалансированная фармакодинамика и более длительный период полураспада тирзепатида способствуют его более высокой эффективности в снижении уровня гликемии и массы тела относительно более сбалансированного двойного агониста NNC0090-2746. В этом плане показательны результаты исследований 2b фазы, которые не выявили клинически значимых различий в снижении уровня гликерированного гемоглобина (HbA1c) и массы тела у участников, получавших лечение NNC0090-2746 и лираглутидом [21]. Напротив, в исследовании фазы 2b с участием пациентов с СД2 тирзепатид продемонстрировал значительно лучшую эффективность в контроле глюкозы и снижении массы тела по сравнению как с плацебо, так и с дулаглутидом при приемлемом профиле безопасности и переносимости [22]. В дальнейшем исследования NNC0090-2746 были прекращены ввиду того, что препарат не продемонстрировал должных эффектов в уменьшении гликемии и веса относительно лираглутида [21]. При этом последующее изучение тирзепатида в фазе 3 исследования SURPASS-2 показало его более высокую эффективность в сопоставлении с семаглутидом у больных СД2 по таким параметрам, как снижение уровня HbA1c и веса, а также общее улучшение липидного профиля; это позволило исследователям признать его наиболее эффективным препаратом из группы инкретинов в плане коррекции массы тела и гликемии [23]. Такое превосходство тирзепатида объясняется его способностью влиять на ключевые патофизиологические механизмы развития СД2 (функцию β -клеток ПЖЖ, чувствительность тканей к инсулину и секрецию глюкагона) через активацию двух типов рецепторов (к ГИП и ГПП-1) [24].

Таким образом, наиболее инновационным и перспективным в отношении контроля гликемии и массы тела препаратом из группы инкретинов является тирзепатид.

Фармакотерапевтический потенциал арГПП-1 и двойных арГИП–ГПП-1 в отношении контроля гликемии и снижения массы тела

С целью определения преимуществ в отношении контроля гликемии и массы тела всех ключевых представителей группы арГПП-1 и тирзепатида мы оценили результаты ведущих исследований 3 фазы, в которых различные препараты сравнивались между собой с точки зрения их эффективности в снижении HbA1c и массы тела у пациентов с СД2. Нами были проанализированы 9 клинических исследований: DURATION-1, LEAD-6, DURATION-5, DURATION-6, HARMONY-7, AWARD-6, SUSTAIN-3 и SUSTAIN-10 и SURPASS-2 [23, 25–32]. Темпы снижения уровней HbA1c и массы тела, которые наблюдались у пациентов, использовав-

Таблица 2. Сравнительная характеристика темпов снижения гликемии и массы тела на фоне терапии различными препаратами из групп агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и двойных агонистов рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида / глюкагоноподобного пептида-1

Исследование	Сравниваемые препараты	Динамика HbA1c	Динамика массы тела	Источник
DURATION-1	Эксенатид 10мг <i>per os</i>	-1,5%	-3,6 кг	[25]
	Эксенатид 2 мг	-1,9%	-3,7 кг	
	p	0,0023	0,89	
DURATION-5	Эксенатид 10мг <i>per os</i>	-0,9%	-1,4 кг	[26]
	Эксенатид 2 мг	-1,6%	-2,3 кг	
	p	<0,0001	<0,05	
DURATION-6	Эксенатид 2 мг	-1,28%	-2,68 кг	[27]
	Лираглутид 1,8 мг	-1,48%	-3,57 кг	
	p	0,02	0,0005	
LEAD-6	Эксенатид 10 мг <i>per os</i>	-0,79%	-2,87 кг	[28]
	Лираглутид 1,8 мг	-1,12%	-3,24 кг	
	p	<0,0001	0,22	
HARMONY 7	Альбиглутид 50 мг	-0,78%	-0,64 кг	[29]
	Лираглутид 1,8 мг	-0,99%	-2,16 кг	
	p	0,0846	<0,0001	
AWARD-6	Дулаглутид 1,5 мг	-1,42%	-2,90 кг	[30]
	Лираглутид 1,8 мг	-1,36%	-3,61 кг	
	p	<0,0001	0,011	
SUSTAIN-3	Семаглутид 1,0 мг	-1,5%	-5,6 кг	[31]
	Эксенатид 2 мг	-0,9%	-1,9 кг	
	p	<0,0001	<0,0001	
SUSTAIN-10	Семаглутид 1,0 мг	-1,7%	-5,8 кг	[32]
	Лираглутид 1,2 мг	-1,0%	-1,9 кг	
	p	<0,0001	<0,0001	
SURPASS-2	Семаглутид 1,0 мг Тирзепатид: 5 мг 10 мг 15 мг p	-1,86% -2,01% -2,24% -2,30% <0,0001	-5,7 кг -7,6 кг -9,3 кг -11,2 кг <0,0001	[23]

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин.

ших различные схемы применения вышеуказанных групп препаратов, представлены в таблице 2.

Одной из первых работ, оценивавшей эффективность арГПП-1 у пациентов с СД2, было 30-недельное исследование DURATION-1, установившее преимущества пролонгированной формы эксенатида перед эксенатидом короткого действия при введении 2 раза в сутки в плане уменьшения HbA1c (-1,9 против -1,5%, p = 0,0023), но не снижения массы тела (-3,7 против -3,6 кг, p = 0,89) [25]. Результаты этого исследования легли в основу дальнейшего сравнения эксенатида пролонгированного действия с лираглутидом. В 26-недельном открытом рандомизированном исследовании DURATION-6 было выявлено существенное превосходство лираглутида над пролонгированной формой эксенатида как в отношении темпов снижения HbA1c (-1,48 против -1,28%, p = 0,02), так и уменьшения массы тела (-3,57 против -2,68 кг, p = 0,0005) [27]. Аналогичным образом в исследовании LEAD-6 были пока-

заны преимущества лираглутида 1,8 мг относительно эксенатида 10 мг (вводимого 2 раза в день) в снижении HbA1c (-1,12 против -0,79%, p <0,0001) и массы тела у пациентов с СД2 (-3,24 против -2,87 кг, p = 0,0005) [28]. Данные указанных работ позволили сделать вывод о преимуществах лираглутида по сравнению с эксенатидом в отношении контроля гликемии и массы тела у пациентов с СД2.

Также эффективность лираглутида сопоставлялась с альбиглутидом в исследовании HARMONY-7, где было продемонстрировано сопоставимое снижение уровня HbA1c при применении этих препаратов (-0,99 против -0,78%, p = 0,0846) и установлены значительные преимущества лираглутида в уменьшении веса (-2,16 против -0,64 кг, p <0,0001) [29]. Схожие результаты были получены и в исследовании AWARD-6: лираглутид 1,8 мг и дулаглутид 1,5 мг были сопоставимы по темпам снижения HbA1c, однако терапия лираглутидом характеризовалась более выраженной

ТИРЗЕТТА® (тирзепатид)

Результат, вдохновляющий каждого



- Способствует снижению массы тела и улучшению обмена веществ^{2,3}
- Направленное действие на жировую ткань увеличивает долю мышечной массы*^{2,3}
- Одноразовый автоинжектор¹
- Не содержит консервантов: фенола и бензилового спирта¹

1 дозировка
упаковка
месяц применения

1. Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru)
 2. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2410819
 3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387:205-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
- * оценка динамики доли мышечной массы в % в структуре тела на фоне снижения массы тела

РУ ЛП-№(008551)-(РГ-RU) от 23.01.2025

Информация предназначена только для специалистов в области медицины и фармации.

Для более полной информации просьба ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 107/2,
тел.: +7 (495) 640-25-28; факс: +7 (495) 640-25-27

На правах рекламы

динамикой уменьшения массы тела (-3,61 против -2,90 кг, $p = 0,011$) [30]. Подводя итог, можно отметить, что в плане снижения уровня HbA1c лираглутид был столь же эффективен, как альбиглутид, дулаглутид и эксенатид. Однако применение лираглуттида сопровождалось значительно более выраженным темпами уменьшения массы тела по сравнению с дулаглутидом, альбиглутидом и эксенатидом, вводимым дважды в день.

Эффективность и безопасность семаглуттида в дозировках 0,5 и 1 мг 1 раз в неделю изучались в серии исследований SUSTAIN. В них включались больные СД2 с уровнем HbA1c от 7,0 до 10,5% в возрасте старше 18 лет. В 56-недельном рандомизированном открытом параллельном исследовании SUSTAIN-3а семаглутид 1,0 мг более эффективно снижал HbA1c, чем эксенатид 2,0 мг (-1,5 против -0,9%, $p < 0,0001$). Кроме того, в группе пациентов, получавших семаглуттид, отмечались более выраженные темпы уменьшения массы тела по сравнению с группой эксенатида (-5,6 против -1,9 кг, $p < 0,0001$) [31]. В дальнейшем, в 30-недельном открытом рандомизированном исследовании SUSTAIN-10 фазе 3b, были продемонстрированы преимущества семаглуттида 1,0 мг перед лираглуттидом 1,8 мг в плане снижения уровня HbA1c (-1,7 против -1,0%, $p < 0,0001$) и массы тела (-5,8 против -1,9 кг, $p < 0,0001$) [32]. Таким образом, результаты проведенных исследований продемонстрировали существенные преимущества семаглуттида в отношении контроля гликемии и веса у пациентов с СД2 по сравнению с другими арГПП-1.

Эффективность семаглуттида по сравнению с двойным арГИП/ГПП-1 определялась в открытом рандомизированном исследовании SURPASS-2, в котором пациенты с СД2 (HbA1c 7–10,5%) и средним уровнем ИМТ 34,2 кг/м² были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 для приема тирзепатида 5, 10 или 15 мг 1 раз в неделю и семаглуттида 1 мг. Результаты продемонстрировали значимые преимущества тирзепатида во всех трех дозировках в снижении HbA1c и массы тела относительно семаглуттида 1,0 мг [23]. Ввиду полученных результатов напрашивается вывод о феноменальном клиническом превосходстве тирзепатида над наиболее эффективным в отношении контроля гликемии и массы тела представителем арГПП-1 семаглуттидом. Однако важно отметить, что в исследовании STEP-2, оценившем эффект семаглуттида у пациентов с ожирением, было продемонстрировано существенное снижение веса при приеме этого препарата в дозе 2,4 мг в неделю по сравнению с дозой 1,0 мг в неделю как у лиц с диабетом, так и без диабета (-9,7 против -6,9 кг, $p < 0,05$), что сопоставимо с динамикой веса (-9,3 кг) на фоне использования тирзепатида 10 мг в исследовании SURPASS-2 [33]. В отличие от дозозависимого увеличения степени потери веса, наблюдавшегося в STEP-2 на фоне терапии семаглуттидом

и в SURPASS-2 при приеме тирзепатида, каждое повышение дозы семаглуттида с 1 до 2,4 мг и тирзепатида с 5 до 15 мг характеризовалось слабой динамикой снижения HbA1c. В исследовании STEP-2 разница в изменении этого биомаркера на 68 неделе лечения семаглуттидом в дозировках 1 мг и 2,4 мг составила -0,1%. Тирзепатид в дозе 15 мг снизил уровень HbA1c на 2,3% в SURPASS-2, что было на 0,3% больше, чем при использовании дозировки 5 мг [33].

Схожим образом в серии исследований SURMOUNT, оценивавших эффективность тирзепатида в лечении избыточной массы тела и ожирения как без сопутствующего СД2 (SURMOUNT-1 [34], SURMOUNT-3 [35], SURMOUNT-4 [36]), так и с СД2 (SURMOUNT-2 [37]), по мере увеличения дозы этого лекарственного средства отмечалось прогрессивное уменьшение массы тела по сравнению с плацебо на фоне незначительной динамики уровня HbA1c (в среднем на 0,2–0,5%). Тем не менее в исследовании SURMOUNT-1, включившем 40,6% пациентов с предиабетом, на фоне приема тирзепатида наблюдалось снижение риска прогрессирования предиабета в СД2 на 93%. Это свидетельствует о весомой роли двойных арГИП/ГПП-1 в контроле гликемии и доказывает важность лечения ожирения у пациентов с ранними углеводными нарушениями [38].

Итак, допустимо сделать предварительный вывод, что терапия тирзепатидом в максимальной терапевтической дозе эффективнее семаглуттида в дозе 2,4 мг в неделю в снижении массы тела. При этом в отношении коррекции показателей углеводного отмена оба варианта лечения, вероятно, сопоставимы, или же имеет место незначительное превосходство тирзепатида. Тем не менее в настоящее время невозможно предположить и предсказать результаты исследований, оценивающих тирзепатид в дозах 5, 10 и 15 мг и семаглуттид в дозе 2,4 мг, ввиду того что два исследования, STEP-2 и SURPASS-2, существенно различаются по дизайну (STEP2 – двойное слепое, SURPASS-2 – открытое; в STEP2 допускалась сопутствующая терапия тремя сахароснижающими препаратами, в SURPASS-2 – только метформином и др.) [33].

С учетом описанных результатов на сегодняшний день двумя наиболее эффективными препаратами из групп препаратов инкретинового ряда являются парентеральная форма семаглуттида и тирзепатид. Однако терапию тирзепатидом правомерно считать более патогенетически оправданной у пациентов с СД2 и ожирением вследствие его влияния на рецепторное звено двух инкретиновых гормонов – ГПП-1 и ГИП. Следовательно, именно тирзепатиду может быть отдано предпочтение при плохо контролируемом СД2 и отсутствии результата в отношении снижения массы тела на фоне комплексного лечения ожирения.

На территории России в январе 2025 г. был зарегистрирован первый воспроизведенный отечественный

препарат тризепатида – Тирзетта® (производитель – компания «ПРОМОМЕД», ЛП-№ 008551)-(РГ-RU)), показанный для лечения пациентов с плохо контролируемым СД2 (в виде монотерапии или в качестве дополнения к другим сахароснижающим препаратам), с избыточным весом и наличием как минимум одного коморбидного заболевания (например, с дислипидемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, предиабетом или СД2 и др.), а также для терапии больных ожирением в качестве средства дополнительной терапии при условии соблюдения диеты с пониженным содержанием калорий и увеличения физической активности [38]. К преимуществам препарата Тирзетта® относится его состав, содержащий только активное вещество тирзепатид и буферный раствор без консервантов. Отсутствие в составе потенциально реактогенных компонентов, таких как фенол или бензиловый спирт, минимизирует риск аллергических реакций и местного раздражения. Полный цикл производства на российских площадках обеспечивает строгий многоступенчатый контроль качества, гарантируя высокую степень чистоты субстанции и стабильность биологической активности препарата.

Особого внимания заслуживает инновационная система доставки препарата Тирзетта® – уникальный одноразовый автоинжектор, существенно упрощающий процесс введения лекарства. Его использование позволяет избежать типичных ошибок дозирования, облегчает применение препарата у пациентов с ограниченными моторными возможностями и снижает психологический барьер к терапии, что в конечном счете существенно повышает приверженность лечению. Устройство не требует дозирования вручную и активируется одним нажатием. Такая простота использования препарата способствует максимальному удобству и безопасности терапии даже вне медицинских учреждений.

Литература/References

1. Rabbani N, Thornalley PJ. Unraveling the impaired incretin effect in obesity and type 2 diabetes: Key role of hyperglycemia-induced unscheduled glycolysis and glycolytic overload. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;217:111905. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111905.
2. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Perrini S, Giorgino F. Incretin-based therapies for the treatment of obesity-related diseases. *NPJ Metab Health Dis.* 2024;2(1):31. doi: 10.1038/s44324-024-00030-5
3. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin III JR, Aguilar RB, Herman ME. A unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645–55. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
4. Nauck MA, Müller TD. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023;66(10):1780–95. doi: 10.1007/s00125-023-05956-x.
5. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferriere B, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia.* 2013;56(5):965–72. doi: 10.1007/s00125-013-2841-0.
6. Faerch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITION-PRO study. *Diabetes.* 2015;64(7):2513–25. doi: 10.2337/db14-1751.
7. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a therapeutic target in diabetes and obesity: Insight from incretin co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2710–16. doi: 10.1210/clinem/dgaa327.
8. Bagger JL, Grøndahl MFG, Lund A, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagonostatic potency of GLP-1 in patients with type 2 diabetes, patients with type 1 diabetes, and healthy control subjects. *Diabetes.* 2021;70(6):1347–56. doi: 10.2337/db20-0998.
9. Michałowska J, Miller-Kasprzak E, Bogdanski P. Incretin hormones in obesity and related cardiometabolic disorders: The clinical perspective. *Nutrients.* 2021;13(2):351. doi: 10.3390/nu13020351.
10. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: A head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:178. doi: 10.3389/fendo.2020.00178.
11. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1431292. doi: 10.3389/fendo.2024.1431292.
12. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):169. doi: 10.1186/s12933-022-01604-7.
13. Knop FK, Aaboe K, Vilsbøll T, Volund A, Holst JJ, Krarup T, Madsbad S. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonæmia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):500–10. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01549.x.
14. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferriere B, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3346–52. doi: 10.2337/dc13-0465.
15. Andreasen CR, Andersen A, Vilsbøll T. The future of incretins in the treatment of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2023;66(10):1846–58. doi: 10.1007/s00125-023-05966-9.
16. Petri KCC, Ingwersen SH, Flint A, Zacho J, Overgaard RV. Exposure-response analysis for evaluation of semaglutide dose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2238–45. doi: 10.1111/dom.13358.

Стартовая доза препарата Тирзетта® составляет 2,5 мг 1 раз в неделю. Далее следует планомерно повышать дозировку на 2,5 мг каждые 4 нед., до достижения терапевтических доз (3–5, 10, 15 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и целей терапии). Такой постепенный подход обеспечивает хорошую переносимость препарата и снижает частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Сочетание фармакологических преимуществ тирзепатида с технологическими и производственными особенностями Тирзетты® делает этот препарат ценным инструментом лечения метаболических заболеваний. Отечественное производство, соответствующее требованиям GMP и международным стандартам, не только гарантирует стабильную доступность препарата в аптечных сетях, но и позволяет адаптировать его поставки под растущий спрос со стороны медицинского сообщества и пациентов.

Заключение

Одной из ведущих причин развития СД2 является нарушение важных эффектов инкретиновых гормонов в отношении α - и β -клеток ПЖЖ, жировой ткани, печени и других органов. У пациентов с ожирением, не имеющих СД2, также отмечается снижение секреции постпрандиальных инкретинов, что ассоциируется с нарушениями центральных механизмов регуляции аппетита. Таким образом, в патогенезе СД2 и ожирения большую роль играет инкретиновый дефект. В настоящее время наиболее эффективным препаратом для лечения как СД2, так и ожирения служит двойной арГПП-1/ГИП тирзепатид, за которым следуют представители класса арГПП-1 – семаглутид и лираглутид. Появление на фармрынке России тирзепатида отечественного производства значительно расширяет доступность для пациентов высокоэффективной терапии СД2 и ожирения.

17. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1916038.
18. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2020;5(6):e133429. doi: 10.1172/jci.insight.133429.
19. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab.* 2018;18:3–14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009.
20. Novikoff A, O'Brien SL, Bernecker M, Grandl G, Kleinert M, Knerr PJ et al. Spatio-temporal GLP-1 and GIP receptor signaling and trafficking/recycling dynamics induced by selected receptor mono- and dual-agonists. *Mol Metab.* 2021;49:101181. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101181.
21. Frias JP, Bastyr EJ 3rd, Vignati L, Tschop MH, Schmitt C, Owen K et al. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2017;26(2):343–52.e2. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.011.
22. Frias JP, Nauck MA, Van Jut, Kutner ME, Cui X, Benson C et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: A randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10160):2180–93. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
23. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Perez Manghi FC, Fernandez Lando L, Bergman BK et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503–15. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
24. Heise T, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: A multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):418–29. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00085-7.
25. Davidson MB, Bate G, Kirkpatrick P. Exenatide. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(9):713–14. doi: 10.1038/nrd1828.
26. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schultheis C et al. DURATION-5: Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1301–10. doi: 10.1210/jc.2010-2081.
27. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study. *Lancet.* 2013;381(9861):117–24. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61267-7.
28. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374(9683):39–47. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60659-0.
29. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(4):289–97. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70214-6.
30. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, Fahrbach JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384(9951):1349–57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4.
31. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, Bain SC. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251–60. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
32. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100–9. doi: 10.1016/j.diabet.2019.101117.
33. Jung HN, Jung CH. The upcoming weekly tides (semaglutide vs. tirzepatide) against obesity: STEP or SURPASS? *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(1):28–36. doi: 10.7570/jomes202201.
34. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205–16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
35. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: The SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(11):2909–18. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w.
36. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: The SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2024;331(1):38–48. doi: 10.1001/jama.2023.20454.
37. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2023;402(10402):613–26. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
38. Листок-вкладыш – информация для пациента. Тирзетта® 2,5 мг/доза, раствор для подкожного введения. Тирзетта® 5,0 мг/доза, раствор для подкожного введения. Тирзетта® 7,5 мг/доза, раствор для подкожного введения. Тирзетта® 10 мг/доза, раствор для подкожного введения. Тирзетта® 12,5 мг/доза, раствор для подкожного введения. Тирзетта® 15 мг/доза, раствор для подкожного введения. Соответствует экспертному отчету от 21.01.2025, № 1125 (последовательность 0002).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Левицкая Анастасия Николаевна – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0002-9430-0391; e-mail: HYPERLINK "https://e.mail.ru/compose/?mailto=mailto%3Alevitskaya.anastasiya%40internet.ru" levitskaya.anastasiya@internet.ru, anastasiya@internet.ru

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

***Лобанова Кристина Геннадьевна** – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: miss.sapog@mail.ru

Рукопись получена 15.04.2025. Рецензия получена 29.05.2025. Принята к публикации 04.09.2025.

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

Anastasiya N. Levitskaya – assistant at the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9430-0391, e-mail: HYPERLINK "https://e.mail.ru/compose/?mailto=mailto%3Alevitskaya.anastasiya%40internet.ru" levitskaya.anastasiya@internet.ru

Tatyana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Kristina G. Lobanova** – C. Sci. (Med.), assistant at the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

*Corresponding author: miss.sapog@mail.ru

Received: 15.04.2025. Revision Received: 29.05.2025. Accepted: 04.09.2025.



Влияние курения на кишечную микробиоту: от патогенеза к современным подходам снижения рисков

Демидова Т.Ю., Маярбиева Т.Т., Баирова В.Э.

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

Микробиота кишечника – сложная и уникальная структура, включающая десятки тысяч видов бактерий и регулирующая множество процессов в человеческом организме для поддержания гомеостаза. Сигаретный дым, являясь источником воздействия токсичных химических веществ, вызывает большой спектр патологических процессов, ассоциированных с курением, один из которых – изменение состава и структуры микробиоты кишечника, повышение проницаемости слизистой оболочки и местные воспалительные реакции. В представленном обзоре освещены накопленные к настоящему времени знания о механизмах влияния сигаретного дыма на кишечную микробиоту, а также рассмотрена концепция снижения вреда от табакокурения, предлагающая пациенту, не мотивированному на отказ от курения, переход на менее вредные по сравнению с традиционными сигаретами продукты с пониженным риском для здоровья.

Ключевые слова: кишечная микробиота, курение, ось «легкие – кишечник», дисбиоз, альтернативные источники доставки никотина.



Для цитирования: Демидова Т.Ю., Маярбиева Т.Т., Баирова В.Э. Влияние курения на кишечную микробиоту: от патогенеза к современным подходам снижения рисков. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(3): 77–85. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-10

The impact of smoking on the intestinal microbiota: From pathogenesis to modern approaches to risk reduction

Demidova T.Yu., Mayarbieva T.T., Bairova V.E.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The intestinal microbiota is a complex and unique structure that includes tens of thousands of bacterial species and regulates many processes in the human body to maintain homeostasis. Cigarette smoke, being a source of exposure to toxic chemicals, causes a wide range of pathological processes associated with smoking, one of which is a change in the composition and structure of the intestinal microbiota, increased permeability of the mucous membrane and local inflammatory reactions. This review highlights the currently accumulated knowledge about the mechanisms of the influence of cigarette smoke on the intestinal microbiota, and also examines the concept of harm reduction from smoking, which offers a patient who is not motivated to quit smoking to switch to products that are less harmful than traditional cigarettes and have a reduced risk.

Key words: intestinal microbiota, smoking, the “lungs – intestine” axis, dysbiosis, alternative nicotine delivery systems.

For citation: Demidova T.Yu., Mayarbieva T.T., Bairova V.E. The impact of smoking on the intestinal microbiota: From pathogenesis to modern approaches to risk reduction. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 77–85. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-10

Введение

Кишечная микробиота (КМ) – высоко разнообразная экосистема, включающая 10–100 триллионов микроорганизмов, а именно бактерии, археи, грибы, вирусы и простейшие, которые существуют в симбиозе в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В микробиоме человека преобладают четыре основных типа бактерий: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. *Bacteroidetes* представлены анаэробными, устойчивыми к желчи, неспо-

рообразующими грамотрицательными палочковидными бактериями. *Firmicutes* – гетерогенная группа, состоящая из четырех классов грамположительных бактерий: *Bacilli*, *Clostridia*, *Erysipelotrichi* и *Negativicutes*. *Actinobacteria* – анаэробные неподвижные неспорообразующие грамположительные палочковидные бактерии. *Proteobacteria* – аэробные или факультативно-анаэробные грамотрицательные неспорообразующие палочковидные бактерии. Роль КМ в поддержании здоровья человека является общепризнанной. Она

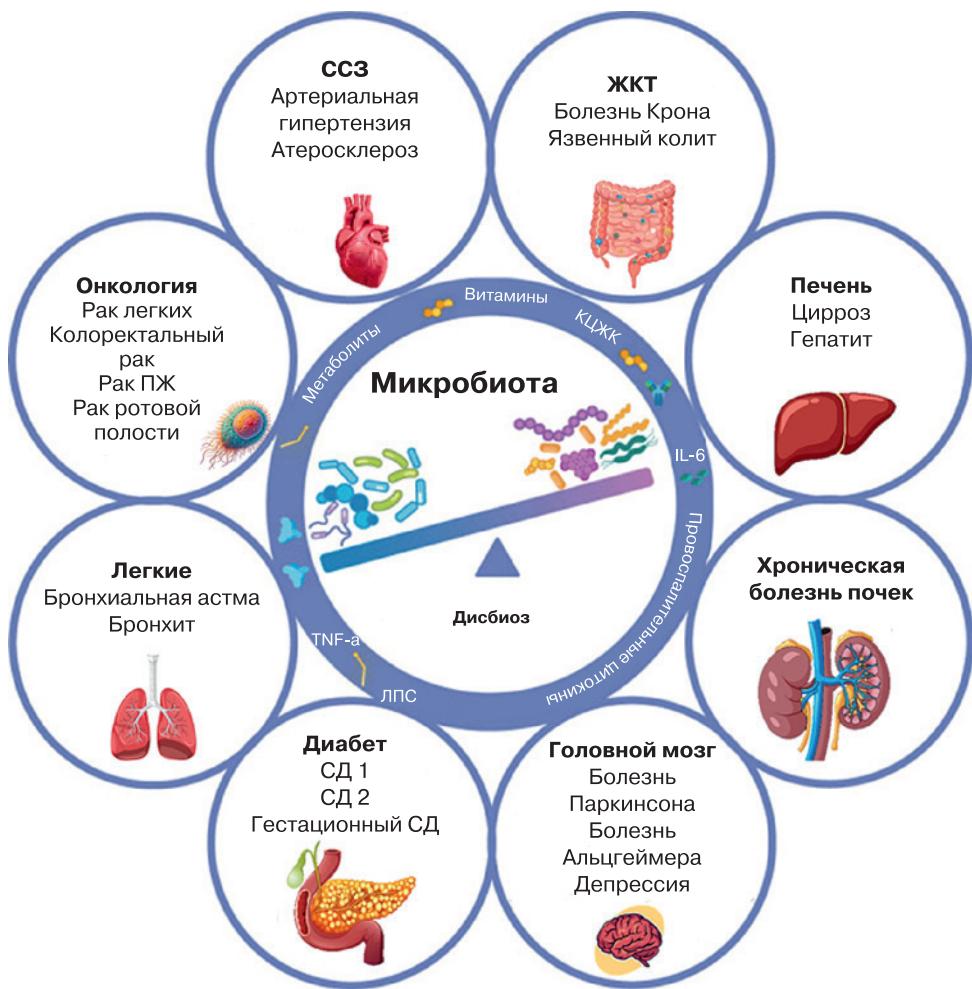


Рисунок 1. Связь дисбиоза кишечной микробиоты с нарушением регуляции функций организма. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ПЖ – предстательная железа; СД – сахарный диабет. Адаптировано из [3]

обеспечивает ферментацию пищевых компонентов, регулирует перистальтику кишечника, поддерживает целостность его слизистой оболочки и препятствует колонизации потенциально патогенными микроорганизмами. Метаболиты микробиоты, в том числе короткоцепочечные жирные кислоты и полисахарид А, модулируют иммунный гомеостаз и локальный иммунный ответ, смещая его в сторону провоспалительного или противовоспалительного состояния. Фундаментальная роль микробиома в поддержании физиологического гомеостаза и развитии иммунной системы делает его важным биомаркером здоровья человека. Исследователи также подчеркивают значение видового разнообразия КМ для повышения устойчивости микробного сообщества. КМ является чрезвычайно динамичной системой, подверженной изменениям под воздействием множества факторов, включая лекарственные препараты (например, антибиотики), изменения образа жизни, диету, физическую активность и курение [1, 2].

Курение относится к числу значимых факторов, влияющих на состав КМ. Кроме того, как известно, это одна из ведущих предотвратимых причин преждевременной смертности во всем мире, представляющая серьезную угрозу для общественного здравоохране-

ния. По оценкам, около 15,4% всех смертей связаны с потреблением табака. Табачный дым служит ключевым источником системной интоксикации организма, оказывая многогранное патологическое воздействие на различные органы и системы (рис. 1) [3].

Курение признано значимым фактором риска сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний, а также способно модулировать иммунные реакции, провоцируя развитие аутоиммунных расстройств. Свыше 90% случаев рака легких и приблизительно 30–35% других онкологических заболеваний напрямую ассоциированы с употреблением табака. Курение не только повышает вероятность возникновения злокачественных новообразований, но и негативно сказывается на прогнозе и выживаемости пациентов. Вероятность развития патологий, связанных с курением, положительно коррелирует с количеством выкуриваемых сигарет ежедневно и продолжительностью курения. Это обусловлено воздействием токсических соединений, которые попадают в табачный дым в процессе горения табачного листа. Несмотря на то что прекращение курения значительно снижает риск развития заболеваний и значительное число курильщиков выражает намерение отказаться от этой привычки, ежегодно

успешно бросают курить менее 10% из них. Это подчеркивает необходимость разработки более эффективных стратегий борьбы с никотиновой зависимостью.

Помимо известных эффектов в отношении сердечно-сосудистой, респираторной иммунной системы, курение оказывает существенное влияние на ЖКТ, в частности на состав и функциональность КМ. Хотя данные о воздействии сигаретного дыма на микробиоту ограничены, современная литература выделяет вероятные патогенетические механизмы формирования дисбиоза кишечника при курении.

Влияние отдельных компонентов сигаретного дыма на кишечную микробиоту

Сигаретный дым представляет собой сложную химическую смесь, содержащую более 7000 веществ: никотин, альдегиды, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), нитрозамины, тяжелые металлы и т.д. Продукты горения табака при вдыхании вызывают локальное воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей, в котором участвуют не только клетки врожденного иммунитета, включая NK-клетки, но и цитотоксические (CD8+) и хелперные (CD4+) Т-клетки. Эти токсичные соединения *in vivo* способны снижать уровень эндогенных антиоксидантов, усиливать перекисное окисление липидов и окислительный стресс, а также увеличивать концентрацию провоспалительных факторов в крови. Помимо этого, отдельные токсичные вещества сигаретного дыма вызывают дисбиоз ЖКТ.

Никотин

В модели на крысах сигаретный дым значительно снижал концентрацию нескольких органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная и валериановая, а также уменьшал популяцию бифидобактерий в слепой кишке [4]. Некоторые исследования на животных показали прямое влияние никотина на изменение состава КМ. Так, в работе Chi L. et al. при употреблении никотина с питьевой водой в концентрации 60 мг/л в течение 13 нед. у мышей наблюдалось значительное увеличение количества бактерий семейств *Turicibacteraceae* и *Peptococcaceae* [5]. В другом исследовании, выполненном Wang R. et al., никотин значительно снижал альфа-разнообразие КМ у самок мышей. Таксон-ориентированный анализ также продемонстрировал, что пероральное введение никотина в дозе 2 мг/кг вызывало существенное повышение численности *Lactobacillus* и группы *Lachnospiraceae_NK4A136* [6]. Наряду с этим воздействие никотина сопряжено с повышением уровня pH в кишечнике, что может способствовать росту условно-патогенных или патогенных микроорганизмов и подавлению полезных бактерий с развитием дисбиоза.

Летучие органические соединения

В составе сигаретного дыма идентифицировано значительное количество токсичных летучих органических соединений (ЛОС), таких как изопрен, акрилонитрил, 1,3-бутадиен, стирол и бензол. Ингаляционное посту-

пление этих веществ в респираторный тракт сопряжено с развитием широкого спектра патологий со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, а также с канцерогенезом. Однако в настоящее время накоплено недостаточно информации о влиянии ЛОС на КМ. Согласно данным Sun R. et al., воздействие бензола в дозе 150 мг/кг приводило к значительным изменениям в составе КМ мышей, а именно к достоверному возрастанию численности бактерий типа *Actinobacteria* и рода *Helicobacter* в образцах слепой кишки и фекалий. Эти результаты были получены в эксперименте на мышах линии C57BL/6 после 30 дней подкожного введения ЛОС [7].

Полициклические ароматические углеводороды

ПАУ – большая группа органических соединений, для которых характерно наличие в химической структуре двух и более конденсированных бензольных колец. Они образуются в основном в результате термического крекинга органических субстратов или неполного сжигания органического материала. Благодаря своей липофильной природе ПАУ способны диффундировать через плазматическую мембрану клетки. На сегодняшний день информации о воздействии отдельных ПАУ на КМ мало. Сочетание нескольких ПАУ способно синергически влиять на состав кишечной микробиоты, и результат этого влияния может зависеть от соотношения отдельных ПАУ. В связи с этим необходимо систематическое изучение воздействия ПАУ на состав КМ [8].

Альдегиды

Альдегиды, такие как насыщенные (ацетальдегид) и ненасыщенные (акролеин и кротоновый альдегид) соединения, из-за своей высокой реакционной способности характеризуются чрезвычайной токсичностью и вызывают различные расстройства и заболевания у людей и животных. Сигаретный дым содержит различные альдегидные химические вещества, которые могут достигать ЖКТ в виде частиц. Концентрации акролеина и других альдегидов в слюне и выдыхаемом воздухе конденсата заядлых курильщиков примерно в 10 раз выше, чем у здоровых людей. Многие кишечные бактерии могут преобразовывать ацетальдегид в этианол и получать энергию за счет ферментации, что влечет за собой чрезмерный рост соответствующих микроорганизмов. Более того, ацетальдегид увеличивает проницаемость кишечной стенки, снижая экспрессию белков плотных контактов и адгезивных соединений слизистой оболочки. Микроорганизмы и эндотоксин проникают через барьер слизистой кишечника в кровь и вызывают эндотоксемию, что впоследствии приводит к повреждению печени и других органов, воспалению кишечника и канцерогенезу прямой кишки.

Токсичные газы

Основные газы табачного дыма – двуокись углерода, окись углерода (CO), сероводород (H₂S), аммиак, водород и оксиды азота, при вдыхании легко поступают в кровь в результате газообмена в альвеолах, что обуславливает нарушение транспорта кислорода, сниже-

ние pH крови и развитие системного воспаления и различных заболеваний. Это, в свою очередь, инициирует системное воспаление и возникновение различных заболеваний. Например, выкуривание одной сигареты высвобождает около 20–30 мл CO, что приводит к образованию карбоксигемоглобина в количестве до 15% от общего содержания гемоглобина. В исследовании Cui J. et al. на животных моделях было установлено, что воздействие различных концентраций H₂S (0, 5, 10 и 15 мг/м³) в течение 28 дней вызывало изменения в составе кишечной микробиоты: увеличение численности *Firmicutes* и *Proteobacteria* и снижение *Bacteroides* [9].

Тяжелые металлы

В состав сигарет входит большое количество тяжелых металлов, таких как кадмий, мышьяк, свинец, хром, железо, ртуть, никель и ванадий, которые поступают в легкие в виде аэрозольных частиц или свободно в газообразном состоянии. Некоторые из них попадают в ЖКТ, провоцируя нарушения КМ. В исследовании Jin Y et al. низкая доза кадмия вызывала снижение уровня *Firmicutes* и *Proteobacteria* и увеличение доли *Bacteroidetes* в слепой кишке и фекалиях самцов мышей [10]. Взрослые самцы крыс, подвергавшиеся воздействию свинца (32 мг/л в питьевой воде) в течение 40 нед., имели сниженное соотношение *Bacteroidetes*/*Firmicutes* и повышенное количество *Desulfovibrionaceae*, *Barnesiella* и *Clostridioides XIVb* [11]. Воздействие мышьяка (3 мг/л в питьевой воде) в течение 90 дней увеличило содержание *Firmicutes*, но снизило уровень *Bacteroidetes* в кишечнике мышей [12]. Таким образом, тяжелые металлы в составе сигарет вносят свой вклад в развитие дисбиоза кишечника, что может объяснять повышенную частоту гастроинтестинальных расстройств у курильщиков.

Ключевые изменения в микробиоте вследствие курения сигарет

Воздействие курения на КМ здоровых людей было проанализировано в систематическом обзоре Antinozzi M. et al., объединившем 13 исследований. Согласно его данным, курение связано с уменьшением разнообразия состава микробиома (снижением альфа-разнообразия внутри экосистемы) и изменением видового соотношения отдельных бактерий. Так, в таксономическом составе микробиома курильщиков отмечалось значительное возрастание доли бактерий рода *Prevotella* и типа *Proteobacteria*, *Alphaproteobacteria* [13]. В другой работе, проведенной Prakash A. et al., предметом изучения стал состав фекального микробиома у курящих, куривших ранее и некурящих лиц. Было обнаружено, что общий состав фекального микробиома у бывших и текущих курильщиков значимо отличается от такового у никогда не куривших людей: у двух первых групп исследуемых наблюдалось увеличение доли *Prevotella* и *Veillonellaceae*, в то время как содержание *Lachnospira* и *Tenericutes* у них было снижено по сравнению с никогда не курившими [14].

Li S.Y. et al. сообщили, что у курильщиков по сравнению с некурящими увеличивается численность бактерий типа *Bacteroidetes* и уменьшается количество типов *Firmicutes* и *Proteobacteria* [15]. В фокусе исследования Stewart C.J. et al. оказалось сравнение состава микробиома в трех типах биоматериала – в кале, баккальных мазках и слюне, полученных от курильщиков табака, потребителей бездымных технологий (электронных сигарет и электронных систем нагревания табака) и представителей контрольной группы. Согласно полученным данным, курение табака было ассоциировано со значительными изменениями в КМ, микробиоте баккальной слизистой и слюны. У курильщиков табака наблюдалось увеличение относительной численности *Prevotella* ($p = 0,006$) и снижение доли *Bacteroides* ($p = 0,036$) в КМ. Кроме того, в образцах кала, полученных от курильщиков табака, индекс Шеннона (альфа-разнообразие) был достоверно снижен ($p = 0,009$) по сравнению с контрольной группой. При этом регулярное использование электронных сигарет не оказывало существенного влияния на микробиом полости рта и кишечника [16].

В исследовании Biedermann L. et al. было продемонстрировано, что прекращение курения ассоциировано со значительными и устойчивыми изменениями в составе КМ. В течение 4 нед. после отказа от сигарет наблюдалось достоверное увеличение доли полезных бактерий – *Firmicutes* ($p = 0,027$) и *Actinobacteria* ($p = 0,014$) – при одновременном снижении условно-патогенных *Proteobacteria* ($p = 0,041$). Кроме того, отмечалось достоверное увеличение альфа-разнообразия микробиоты. Эти изменения сохранялись и на 8-й неделе наблюдения, указывая на устойчивый характер восстановления микробного баланса после прекращения курения [17].

Таким образом, приведенные результаты исследований свидетельствуют о потенциальном влиянии различных форм потребления никотина на состав кишечной микробиоты. Увеличение представленности *Prevotella* у курильщиков табака может быть связано с воздействием компонентов табачного дыма, способствующих росту определенных групп бактерий. *Prevotella* часто вовлечена в развитие воспалительных процессов, и ее избыток у курильщиков может играть роль в усилении системного воспаления, которое, в свою очередь, ассоциировано с формированием различных метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Снижение обилия *Bacteroides* у курильщиков табака также представляет отдельный интерес. Это один из доминирующих родов в кишечнике человека, имеющий большое значение в метаболизме углеводов и липидов, а также в поддержании целостности кишечного барьера. Уменьшение его численности может быть обусловлено негативным влиянием табачного дыма на микробное сообщество, что потенциально может приводить к нарушению метаболических функций и повышению проницаемости кишечника. Отсутствие

значимых различий в численности как *Prevotella*, так и *Bacteroides* между пользователями электронных сигарет и контрольной группой (некурящими) может говорить в пользу того, что по крайней мере в краткосрочной перспективе электронные сигареты оказывают меньшее влияние на эти конкретные таксоны микробиоты по сравнению с традиционным курением. Однако следует учитывать, что долгосрочные эффекты использования электронных сигарет в отношении КМ остаются недостаточно изученными, и другие компоненты аэрозоля могут оказывать иное, возможно, более опосредованное или отсроченное воздействие.

Дальнейшие исследования с большим размером выборки и более длительным периодом наблюдения необходимы для полного понимания комплексного влияния курения и использования электронных сигарет на состав и функции КМ, а также на связанные с этим метаболические и воспалительные процессы. Важно отметить, что на сегодняшний день самым эффективным методом улучшения КМ и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является полный отказ от курения.

Роль межорганного взаимодействия оси «легкие – кишечник»

Влияние табака и продуктов его горения не ограничивается локальными изменениями в дыхательных путях или кишечнике. Все больше внимания привлекает концепция межорганного взаимодействия, известная как ось «легкие – кишечник». Несмотря на анатомическую разобщенность, эти органы имеют общее эмбриональное происхождение и сходные механизмы барьерной защиты. Следовательно, для заболеваний как дыхательной системы, так и ЖКТ характерна общность ключевых патофизиологических изменений, таких как снижение продукции муцина, повышение проницаемости эпителиальных клеток и уменьшение экспрессии белков плотных контактов. Важную роль во взаимодействии оси «легкие – кишечник» отводят регуляции иммунного гомеостаза в этих органах.

Курение выступает одним из самых мощных факторов формирования дисбиоза, изменения бактериального разнообразия и усиления воспалительных процессов как в кишечнике, так и в легких. Воздействие компонентов табачного дыма индуцирует воспалительную реакцию в слизистой оболочке кишечника, что сопровождается развитием дисбиоза и повышенной продукцией провоспалительных медиаторов, в частности С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) и трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β). Эти медиаторы стимулируют дифференцировку Th17-клеток и продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-17, фактора некроза опухоли-альфа). Кроме того, ИЛ-6 активирует транскрипционный фактор STAT-3, что повышает устойчивость Т-клеток к апоптозу. Эти изменения вызывают накопление Т-клеток и хроническое воспалению в стенке кишеч-

ника. Кроме того, ИЛ-13, вовлеченный в патогенез хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и язвенного колита, активирует путь STAT-6, приводя к ремоделированию эпителия дыхательных путей и нарушению эпителиального барьера кишечника посредством активации NK-клеток. Оба цитокина опосредуют системное воспаление и могут быть потенциальными мишенями для терапии воспалительных заболеваний кишечника [18, 19].

В одном из сравнительных исследований КМ у больных ХОБЛ и у здоровых доноров были выявлены сдвиги в ее составе: у пациентов с ХОБЛ наблюдалось увеличение доли представителей родов *Streptococcus* (включая *S. parasanguinis_B* и *S. salivarius*) и *Rothia*, а также *Romboutsia* и *Intestinibacter* (семейство *Peptostreptococcaceae*) и родов, относящихся к *Enterobacteriaceae* (в том числе *Escherichia*). Напротив, численность бактерий родов *Bacteroides*, *Roseburia* и *Lachnospira* (семейство *Lachnospiraceae*) уменьшалась, что отражает смешение профиля микробного сообщества в неблагоприятную сторону. Было показано, что дисбиоз КМ нарушает состав респираторной микробиоты за счет изменений в циркулирующих провоспалительных цитокинах и через транслокацию кишечной микробиоты в дыхательные пути. Данный механизм, вероятно, связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки, а также с нарушением функции эпителиального барьера легких, вызванных табакокурением [20]. В свою очередь, колонизация дыхательных путей патогенами ассоциирована с обострениями ХОБЛ, что способствует усилению легочного и системного воспаления. Транслоцированные патогены и факторы вирулентности также могут попадать обратно в ЖКТ, провоцируя кишечное воспаление и связанные с ним заболевания. Эти механизмы подчеркивают тесную патофизиологическую связь между воспалительными процессами в дыхательной системе и ЖКТ (рис. 2) [18].

В ряде исследований продемонстрировано, что нарушение микробного равновесия в кишечнике вследствие табакокурения сопряжено с развитием целого ряда заболеваний ЖКТ. Совокупность изменений, наблюдающихся в КМ под влиянием токсических компонентов сигаретного дыма, оказывает повреждающее воздействие на слизистый барьер, повышая кишечную проницаемость и восприимчивость к различным патогенам. В литературе чаще всего описывается ассоциация дисбиоза с обострениями болезни Крона. Так, в исследовании Nicolaides S. et al., обобщивших данные более чем 350 исследований, оценивалась взаимосвязь между курением и течением воспалительных заболеваний кишечника. Согласно результатам обзора, табакокурение выступает независимым фактором, усугубляющим течение болезни Крона и повышающим риск ее рецидива после хирургических вмешательств, тогда как при язвенном колите отмечался частичный защитный эффект курения.

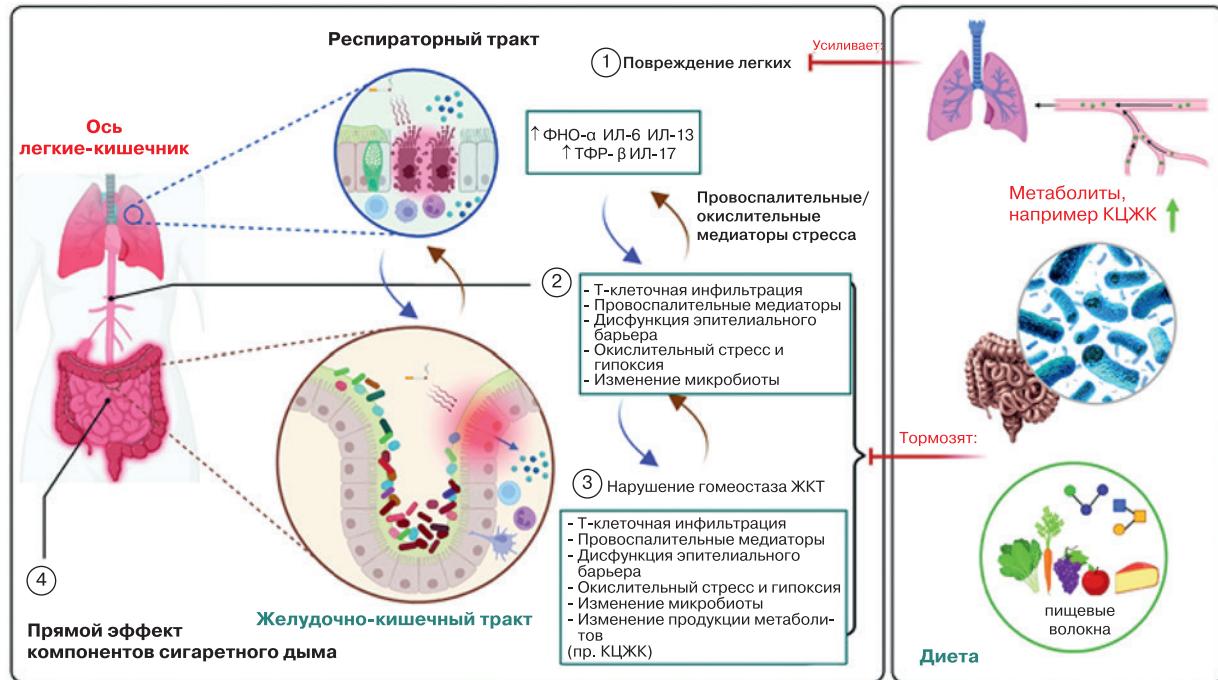


Рисунок 2. Ось «легкие – кишечник». ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа; ИЛ – интерлейкин; ТФР-β – трансформирующий фактор роста бета; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты. Адаптировано из [18]

В качестве одного из ключевых механизмов, определяющих это различие, рассматриваются дисбиотические изменения КМ. У курящих пациентов было выявлено снижение микробного разнообразия, уменьшение доли *Firmicutes* и *Bifidobacterium* при одновременном повышении содержания *Bacteroides* и *Prevotella*, что ведет к формированию провоспалительного микробного профиля и нарушению барьерной функции слизистой. Это, в свою очередь, способствует активации врожденного иммунитета, усилию продукции цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, ИЛ-1 β , ИЛ-8) и снижению эффективности биологической терапии, особенно препаратов группы анти-ФНО [21].

Наряду с прочим измененная КМ может быть предпосылкой возникновения и развития колоректального рака. Li X. et al. провели анализ более 170 тысяч историй болезней (3022 случая колоректального рака и 174 006 случаев в контрольной группе) с целью оценки связи между факторами нездорового образа жизни (ожирением, курением, употреблением алкоголя и низкой физической активностью) и риском этого онкологического заболевания. Результаты показали, что курение увеличивало вероятность развития колоректального рака более чем в 3 раза (относительный риск 3,48; 95% доверительный интервал: 1,15–10,55; $p = 0,028$) [22].

Таким образом, изучение оси «легкие – кишечник» открывает новые возможности для понимания системного влияния курения и его альтернатив. Это подтверждает, что продукты снижения вреда курения могут иметь клиническую значимость не только в отношении дыхательной системы, но и в поддержании целостности кишечной микробиоты и барьерных функций.

Современные подходы к модификации рисков от вреда, наносимого табакокурением

На протяжении последних десятилетий активно применяются меры, направленные на снижение вреда, наносимого табакокурением, с помощью разработки и внедрения разнообразных инструментов для борьбы с табачной эпидемией. По данным лонгитюдного обследования домохозяйств (Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики»), в период с 2018–2023 гг. наблюдалось общее снижение числа курильщиков на 30,7% от всего населения, что свидетельствует об относительной эффективности мероприятий по борьбе с курением [23]. Однако большой процент среди курящих составляет так называемое ядро курильщиков – люди с длительным стажем и высокой интенсивностью потребления табака, которые в связи со сформировавшейся психической и физической никотиновой зависимостью категорически не мотивированы расстаться с этой пагубной привычкой. Жители России хорошо осведомлены о вреде курения, и 79% курильщиков хотели бы от него отказаться. Об этом свидетельствуют результаты опроса, проведенного Всероссийским центром изучения общественного мнения. По сведениям некоторых источников, показатели успешности отказа от курения без поддержки составляют около 50% через неделю и менее чем 5% через год [24].

Несмотря на то что полный отказ от курения в настоящее время остается единственным гарантированным способом сохранения здоровья и недопущения развития осложнений имеющихся хронических заболеваний, существует пул курильщиков, не готовых и не мотивированных полностью отказаться от пагубной привычки.

Как раз для этой категории разработаны более гибкие подходы, которые могут значительно снизить ущерб здоровью от курения. За последние 20 лет табачный ландшафт существенно изменился, появились альтернативные источники доставки никотина (АИДН) – электронные сигареты и электронные системы нагревания табака. Эти продукты могут доставлять никотин без горения (пиролиза) табака и тем самым несколько снижать риски для здоровья, связанные с курением [25].

В вышеназванном исследовании Nicolaides S. et al. авторы изучили не только взаимосвязь между курением, течением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), но и особенности фармакотерапии и изменения КМ [21]. Интересным аспектом обзора является анализ концепции снижения вреда от курения у людей, не способных полностью от этого отказаться. Авторы отмечают, что АИДН позволяют уменьшить продукты горения и по сравнению с использованием традиционных сигарет снизить влияние курения на состав КМ и его последствия. КМ при этом рассматривается как ключевое звено патогенетической оси «курение – кишечник – иммунный ответ», а результаты указанной работы демонстрируют клиническую значимость стратегий по снижению вреда от табака у пациентов с ВЗК и другими заболеваниями [21].

В исследовании Stewart C.J. et al., помимо сравнительного анализа микробиома в различных средах, также проводилось сравнение влияния горючих и электронных сигарет (ЭС) на КМ. Всего в исследовании приняли участие 30 человек – 10 пользователей ЭС, 10 курильщиков табака и 10 человек контрольной группы. У каждого участника были собраны образцы кала, бактериальных мазков и слюны, все образцы прошли секвенирование гена 16S rPHK V4. У курильщиков табака наблюдалось статистически значимое увеличение относительного содержания бактерий рода *Prevotella* по сравнению с контрольной группой ($p = 0,008$) и пользователями ЭС ($p = 0,003$). При этом различий в обилии *Prevotella* между пользователями ЭС и контрольной группой выявлено

не было ($p = 0,99$). В то же время у курильщиков табака наблюдалось статистически значимое снижение относительного содержания бактерий рода *Bacteroides* при сопоставлении как с контрольной группой ($p = 0,017$), так и с пользователями ЭС ($p = 0,003$). Различий в обилии *Bacteroides* между пользователями ЭС и контрольной группой обнаружено не было ($p = 0,684$) [16].

Как бы то ни было, важно донести до пациентов информацию о том, что отказ от курения остается «золотым стандартом» для всех в ряду мер по профилактике широкой коморбидности (рис. 3). Однако при отсутствии мотивации у пациента полностью прекратить курение или неспособности сделать это можно рассмотреть концепцию «снижение вреда табакокурения», предусматривающую в качестве промежуточного этапа отказа от курения возможность перехода на продукты с пониженным риском, исключающие процесс горения табака [26].

Снижение вреда – стратегия, используемая в медицине и социальной сфере с целью максимального сокращения вреда для человека и(или) общества в результате опасных действий или поведения, которые невозможно полностью исключить или предотвратить. По данным экспертов Института медицины США, применение курительных изделий с потенциально сниженным негативным воздействием на организм по сравнению с традиционными сигаретами позволит уменьшить вред, ассоциированный с табакокурением. Электронные средства доставки никотина (ЭСДН), появившиеся впервые еще в 60-х гг. прошлого века, получили распространение только в последние годы. Они доставляют никотин путем нагревания табака до температуры 250–350 °C, против 800–900 °C при горении обычной сигареты и, следовательно, способствуют выделению меньшего количества токсичных веществ в сигаретном дыме, поскольку большинство токсикантов и канцерогенов, включая ПАУ, акролеин, CO, 1,3-бутадиен и бензол, образуется при температуре выше 350–400 °C. При этом ЭСДН обеспечивают поступление никотина в организм в не меньших количествах, чем традиционные сигареты [28].



Рисунок 3. Изменения в организме при отказе от курения. ССС – сердечно-сосудистая система; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда. Адаптировано из [27]

В 90-дневном исследовании, выполненном Tian Y. et al. (2025), было показано, что аэрозоль электрической системы нагревания табака (ЭСНТ) содержит меньше вредных веществ, чем дым обычных сигарет, однако оба типа воздействия вызывали повреждение кишечника, воспаление и окислительный стресс у крыс. Эти повреждения были ассоциированы с различиями в составе КМ и метаболических путях: ЭСНТ влияли в основном на обмен аминокислот и жирных кислот, тогда как традиционная сигарета на обмен желчных кислот и индолов [29]. Эти результаты подтверждают, что степень воспаления и окислительного стресса в кишечнике во многом определяна микробиотами и метаболическими сдвигами, что может иметь значение для оценки последствий использования ЭСНТ или традиционных сигарет.

В марте 2022 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) присвоило ЭСНТ статус табачного изделия с модифицированным риском на основании научных данных о том, что полный переход с обычных сигарет на ЭСНТ снижает воздействие на организм как минимум 15 вредных или потенциально вредных канцерогенов и токсичных химических веществ. FDA постановило, что ЭСНТ соответствует установленному этим регулирующим органом более низкому стандарту «модификации воздействия», но не более важному стандарту «модификации риска». Это означает, что, хотя ЭСНТ может уменьшить влияние вредных веществ, однако не получено доказательств, что применение данного типа курительных устройств снижает риск заболеваний и смерти по сравнению с курением обычных сигарет [30].

В большинстве исследований, посвященных ЭСНТ, оценивается либо воздействие токсичных химических веществ, либо уровни промежуточных сердечно-сосудистых маркеров. При использовании ЭСНТ отмечалось меньшее воздействие токсинов/канцерогенов, чем при обычном курении, но это различие не достигло статистической достоверности. У лиц, применяющих ЭСНТ, наблюдались более низкие концентрации карбоксигемоглобина в крови и 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридин)-1-бутанола в моче (в 0,74 и 0,81 раза соответственно). Схожие результаты получены в систематическом обзоре рандомизированных клинических исследований (2023), посвященном влиянию ЭСНТ на сердечно-сосудистую систему с оценкой возможных преимуществ этих устройств. Установлено незначительное снижение уровня биомаркеров, участвующих в процессах воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и липидного обмена [31].

В экспериментальном исследовании Battey J.N.D. et al. (2021) изучалось влияние традиционного табачного дыма и аэрозолей продуктов с пониженным риском на кишечник и микробиоту грызунов. Дым сигарет вызывал значительные изменения микробиоты, включая увеличение количества *Akkermansiaceae* и сдвиги в экспрессии генов кишечника. Переключение на аэрозоли продуктов с пониженным риском или прекращение курения уменьшало эти эффекты и способствовало увели-

чению содержания *Lactobacillaceae*, что свидетельствует о менее выраженном негативном воздействии АИДН на кишечный тракт и микробиоту. Эти данные подтверждают потенциальную роль ЭСНТ в стратегии снижения вреда от табакокурения [32]. Тем не менее следует продолжать дальнейшие исследования по изучению потенциальной токсичности ЭСНТ, а также краткосрочных и долгосрочных последствий их использования.

Проведенный обзор литературы свидетельствует о том, что курение традиционных сигарет сопровождается значительными изменениями состава и функциональной активности кишечной микробиоты. Доступные данные указывают на потенциал АИДН в уменьшении этих нарушений, но для окончательных выводов необходимы дальнейшие клинические и экспериментальные исследования. Приведенные сведения также подчеркивают важность оценки микробиоты при изучении влияния различных форм никотиносодержащих продуктов на метаболическое и иммунное здоровье человека.

Заключение

Курение традиционных сигарет остается одной из наиболее значимых угроз для общественного здравоохранения во всем мире. Доказано, что табачный дым вызывает многогранные патологические изменения в различных системах организма, включая состав и разнообразие КМ. Следует подчеркнуть, что отказ от курения служит наиболее эффективной мерой поддержания здоровья населения, позволяющей не только снизить риск развития многочисленных заболеваний, связанных с курением, но и способствовать восстановлению нарушенного баланса КМ.

Вместе с тем данные эпидемиологических опросов свидетельствуют, что значительная часть курильщиков не готова полностью отказаться от вредной привычки из-за сформировавшейся никотиновой зависимости и ряда социальных, психологических и поведенческих факторов. В связи с этим приобретает актуальность концепция «снижение вреда от табакокурения» для тех, кто не способен или не желает полностью прекратить потребление никотина. В этом контексте ЭСНТ рассматриваются как потенциально менее вредная альтернатива традиционным сигаретам для заядлых курильщиков.

Современные бездымные продукты оказывают менее выраженное воздействие на КМ по сравнению с горючими сигаретами, что подтверждается существующими рецензируемыми научными публикациями. Тем не менее важно отметить, что АИДН не являются абсолютно безопасными и могут выступать лишь временной альтернативой сигаретам для немотивированных пациентов, не способных полностью отказаться от табакокурения. Существующая исследовательская база остается весьма ограниченной и не позволяет сделать надежные выводы о долгосрочных эффектах и общей эффективности АИДН как меры снижения вреда для курильщиков. Здесь опять же необходимы дополнительные высококачественные исследования, включая длительные когорты и рандомизированные испытания.

На сегодняшний день стратегия борьбы с курением должна включать разъяснительные мероприятия, направленные на мотивацию населения к полному отказу от никотина, предоставление доступа к бесплатным горячим линиям консультирования, возможность обращения за «быстрым советом» к медицинским специалистам, а также никотин-заместительную терапию

для тех пациентов, кто еще не смог отказаться от курения. Такой комплексный подход способствует сокращению числа курильщиков, снижению нагрузки на систему здравоохранения и сохранению физиологического состояния КМ, что в совокупности может положительно сказываться на здоровье населения в целом.

Литература/References

- Piewngam P, De Mets F, Otto M. Intestinal microbiota: The hidden gem in the gut? *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(4):215–24. doi: 10.12932/AP-020720-0897.
- Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ.* 2019;7:e7502. doi: 10.7717/peerj.7502.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
- Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Andoh A, Nomoto K, Nishii Y et al. Cigarette smoke decreases organic acids levels and population of *Bifidobacterium* in the caecum of rats. *J Toxicol Sci.* 2011;36(3):261–66. doi: 10.2131/jts.36.261.
- Chi L, Mahbub R, Gao B, Bian X, Tu P, Ru H, Lu K. Nicotine alters the gut microbiome and metabolites of gut-brain interactions in a sex-specific manner. *Chem Res Toxicol.* 2017;30(12):2110–19. doi: 10.1021/acs.chemrestox.7b00162.
- Wang R, Li S, Jin L, Zhang W, Liu N, Wang H et al. Four-week administration of nicotinomoderately impacts blood metabolic profile and gut microbiota in a diet-dependent manner. *Biomed Pharmacother.* 2019;115:108945. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108945.
- Sun R, Xu K, Ji S, Pu Y, Man Z, Ji J et al. Benzene exposure induces gut microbiota dysbiosis and metabolic disorder in mice. *Sci Total Environ.* 2020;705:135879. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.135879.
- Gui X, Yang Z, Li MD. Effect of cigarette smoke on gut microbiota: State of knowledge. *Front Physiol.* 2021;12:673341. doi: 10.3389/fphys.2021.673341.
- Cui J, Wu F, Yang X, Liu T, Xia X, Chang X et al. Effect of exposure to gaseous hydrogen sulphide on cecal microbial diversity of weaning pigs. *Vet Med Sci.* 2021;7(2):424–31. doi: 10.1002/vms3.324.
- Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ Pollut.* 2017;222:1–9. doi: 10.1016/j.envpol.2016.11.045.
- Wu J, Wen XW, Faulk C, Boehnke K, Zhang H, Dolinoy DC, Xi C. Perinatal lead exposure alters gut microbiota composition and results in sex-specific bodyweight increases in adult mice. *Toxicol Sci.* 2016;151(2):324–33. doi: 10.1093/toxsci/kfw046.
- Guo X, Liu S, Wang Z, Zhang XX, Li M, Wu B. Metagenomic profiles and antibiotic resistance genes in gut microbiota of mice exposed to arsenic and iron. *Chemosphere.* 2014;112:1–8. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.03.068.
- Antinozzi M, Giff M, Sini N, Galle F, Valeriani F, De Vito C et al. Cigarette smoking and human gut microbiota in healthy adults: A systematic review. *Biomedicines.* 2022;10(2):510. doi: 10.3390/biomedicines10020510.
- Prakash A, Peters BA, Cobbs E, Beggs D, Choi H, Li H et al. Tobacco smoking and the fecal in a large, multi-ethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(7):1328–35. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1417.
- Lee SH, Yun Y, Kim SJ, Lee EJ, Chang Y, Ryu S et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: Population-based cross-sectional study. *J Clin Med.* 2018;7(9):282. doi: 10.3390/jcm7090282.
- Stewart CJ, Auchtung TA, Ajami NJ, Velasquez K, Smith DP, De La Garza R 2nd et al. Effects of tobacco smoke and electronic cigarette vapor exposure on the oral and gut microbiota in humans: A pilot study. *PeerJ.* 2018;6:e4693. doi: 10.7717/peerj.4693.
- Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One.* 2013;8(3):e59260. doi: 10.1371/journal.pone.0059260.
- Wang L, Cai Y, Garssen J, Henricks PAJ, Folkerts G, Braber S. The bidirectional gut-lung axis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(9):1145–60. doi: 10.1164/rccm.202206-1066TR.
- Raftery AL, Tsantikos E, Harris NL, Hibbs ML. Links between inflammatory bowel disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol.* 2020;11:2144. doi: 10.3389/fimmu.2020.02144.
- Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, Lachner N, Budden KF, Kim RY et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):5886. doi: 10.1038/s41467-020-19701-0.
- Nicolaides S, Vasudevan A, Long T, van Langenberg D. The impact of tobacco smoking on treatment choice and efficacy in inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2021;19(2):158–70. doi: 10.5217/ir.2020.00008.
- Li X, Chang Z, Wang J, Ding K, Pan S, Hu H, Tang Q. Unhealthy lifestyle factors and the risk of colorectal cancer: A Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2024;14(1):13825. doi: 10.1038/s41598-024-64813-y.
- Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ. Доступ: <https://www.hse.ru/rims/> (дата обращения – 23.09.2025).
- Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction.* 2004;99(1):29–38. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00540.x.
- Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. 2021;4(4):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub5.
- Wagener TL, Floyd EL, Stepanov I, Driskill LM, Frank SG, Meier E et al. Have combustible cigarettes met their match? The nicotine delivery profiles and harmful constituent exposures of second-generation and third-generation electronic cigarette users. *Tob Control.* 2017;26(e1):23–28. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053041.
- Toll BA, Rojewski AM, Duncan LR, Latimer-Cheung AE, Fucito LM, Boyer JL et al. “Quitting smoking will benefit your health”: The evolution of clinician messaging to encourage tobacco cessation. *Clin Cancer Res.* 2014;20(2):301–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2261.
- Rose J. Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;184(3–4):274–85. doi: 10.1007/s00213-005-0250-x.
- Tian Y, Cheng J, Yang Y, Wang H, Fu Y, Li X et al. A 90-day subchronic exposure to heated tobacco product aerosol caused differences in intestinal inflammation and microbiome dysregulation in rats. *Nicotine Tob Res.* 2025;27(3):438–46. doi: 10.1093/ntr/ntae179.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Modified Risk Tobacco Products [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/modified-risk-tobacco-products> (дата обращения – 23.09.2025).
- Tattan-Birch H, Hartmann-Boyce J, Kock L, Simonavicius E, Brose L, Jackson S et al. Heated tobacco products for smoking cessation and reducing smoking prevalence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;1(1):CD013790. doi: 10.1002/14651858.CD013790.pub2.
- Battey JND, Szostak J, Phillips B, Teng C, Tung CK, Lim WT et al. Impact of 6-month exposure to aerosols from potential modified risk tobacco products relative to cigarette smoke on the rodent gastrointestinal tract. *Front Microbiol.* 2021;12:587745. doi: 10.3389/fmicb.2021.587745.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

***Марабиева Танзила Тимерхановна** – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0009-0006-2826-4659; e-mail: maarbievatanzila@gmail.com

Баирова Валерия Эдуардовна – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: maarbievatanzila@gmail.com

Рукопись получена 23.09.2025. Рецензия получена 18.10.2025. Принята к публикации 31.10.2025.

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

Tatyana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Tanzila T. Mayarbieva** – Assistant of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0006-2826-4659; e-mail: maarbievatanzila@gmail.com

Valeria E. Bairova – Assistant of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

*Corresponding author: maarbievatanzila@gmail.com

Received: 23.09.2025. Revision Received: 18.10.2025. Accepted: 31.10.2025.

Модификация микробиома кишечника на фоне применения метформина и других сахароснижающих препаратов

Лобанова К.Г., Теплова А.С., Титова В.В

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

В настоящее время отмечается стремительный рост изучения взаимосвязи кишечной микробиоты (КМ) с фармакокинетикой и фармакодинамикой лекарственных средств, в том числе сахароснижающих препаратов (ССП). В обзоре описываются возможные механизмы, посредством которых КМ может влиять на эффективность и безопасность различных ССП, описываются бактерии кишечника, влияющие на их фармакокинетику. Несмотря на то что данные о взаимосвязи КМ с эффективностью и развитием побочных эффектов ССП резко ограничены, на примере метформина установлено, что присутствие в КМ высокого количества продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и родов бактерий, ассоциированных с метаболизмом желчных кислот (ЖК), ассоциировано с высокой эффективностью препарата и развитием побочных эффектов. Это обусловлено тем, что КЦЖК и первичные ЖК являются триггерами секреции глюкагоноподобного пептида-1, который, с одной стороны, способствует улучшению показателей гликемии через инкретиновый эффект и регуляцию работы механизма «кишечник – мозг – периферия», а с другой определяет развитие дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта. Приведенные в статье данные позволяют предположить, что развитие побочных эффектов метформина на фоне высоких концентраций КЦЖК и первичных ЖК в просвете кишечника является некой «платой» за более выраженный гипогликемический эффект метформина. Тем не менее выявленная авторами закономерность требует последующих научных доказательств.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, фармакомикробиомика, кишечная микробиота, метформин, эффективность метформина, побочные эффекты метформина.

Для цитирования: Лобанова К.Г., Теплова А.С., Титова В.В. Модификация микробиома кишечника на фоне применения метформина и других сахароснижающих препаратов. FOCUS Эндокринология. 2025;6(3):86–95.
doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-06



Modification of the gut microbiome in response to metformin and other antidiabetic drugs

Lobanova K.G., Teplova A.S., Titova V.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, there is a rapid increase in the study of the relationship of the gut microbiota (GM) with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, including hypoglycemic ones. The review describes possible mechanisms by which GM can influence the efficacy and safety of various hypoglycemic drugs (HDS). Moreover, intestinal bacteria affecting the pharmacokinetics of HDS are described. Despite the fact that data on the relationship of GM with the effectiveness and development of side effects of HDS are sharply limited, using the example of metformin, it was determined that the presence in GM of a high number of Short-chain fatty acids (SCFAs) producers and genera associated with bile acid metabolism is associated with high drug efficacy and the development of side effects. The fact is that SCFAs and primary bile acids are triggers for the secretion of glucagon-like peptide-1, which, on the one hand, contributes to the improvement of glycemic indices through the incretin effect and the operation of the “intestine – brain – perif” mechanism.

Key words: type 2 diabetes mellitus, gut microbiota, pharmacomicrobiomics, metformin, effectiveness of metformin, side effects of metformin.

For citation: Lobanova K.G., Teplova A.S., Titova V.V. Modification of the gut microbiome in response to metformin and other antidiabetic drugs. FOCUS Endocrinology. 2025;6(3):86–95. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-06

Введение

Несмотря на широкую доказательную базу относительно степени эффективности и уровня безопасности сахароснижающих препаратов (ССП), реалии кли-

нической практики демонстрируют, что одно и то же лекарственное средство может по-разному снижать показатели гликемии и с разной вероятностью оказывать побочные эффекты у пациентов с сахарным

диабетом 2 типа (СД2), обладающих одинаковыми клинико-лабораторными характеристиками и схожим фенотипом. Например, считается, что метформин снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1,0–2,0% и не вызывает гипогликемических реакций.

В течение последнего десятилетия по мере развития фармакогенетики и фармакогеномики накапливаются данные о влиянии генетических факторов на эффективность и безопасность ССП. Так, установлено, что вариант *SLC2A2* (rs8192675) гена транспортера глюкозы GLUT2 ассоциирован с более выраженной сахароснижающей способностью метформина в течение первого года терапии у пациентов с впервые выявленным СД2. Схожим образом аллель А варианта гена рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (rs6923761) связан с ухудшением гипогликемических эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и парадоксальным увеличением индекса массы тела (ИМТ) на фоне терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1).

При всей важности генетических компонентов, чей вклад в фармакокинетику лекарственных средств оценивается в пределах от 20 до 95%, при изучении эффективности и безопасности различных препаратов (включая ССП) необходимо учитывать и другие дополнительные факторы, среди которых ведущим может являться микробиом человека. Дело в том, что кишечная микробиота (КМ), представленная более 100 триллионами бактерий и 5 миллионами генов, не только влияет на метаболизм лекарств, не только способствует модификации их эффектов и изменению фармакокинетики (абсорбции, распределения, выведения, динамики концентрации в плазме), но и вносит корректиры в мишени действия препаратов, инактивирует лекарственные средства или биологические пути восприимчивости макроорганизма к их фармакологическим эффектам [1].

Таким образом, для усовершенствования персонализированной медицины при лечении различных заболеваний, в том числе СД2, целесообразно более детальное изучение влияния КМ на эффективность и безопасность ССП.

Возможные механизмы влияния кишечной микробиоты на фармакокинетику пероральных лекарственных препаратов

Пероральные препараты являются наиболее распространенными формами лекарственных средств из-за их безопасности, удобства и простоты использования, низкой стоимости и хорошей приверженности пациентов к их приему. Больные с СД2 в большинстве случаев получают лечение именно пероральными ССП: по данным датского исследования, соответствующая доля пациентов достигает 63,5%, по данным США — до 62% [2].

Важно отметить, что пероральные препараты, в отличие от парентеральных, обладают хорошей абсорб-

цией и биодоступностью за счет высокой растворимости и проницаемости, устойчивости к изменениям pH и ферментным системам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), способности использовать транспортные системы кишечной стенки [3]. После приема препарата внутрь химическая молекула лекарственного средства претерпевает первичную биотрансформацию под действием ферментных систем кишечника, что способствует образованию метаболитов, способных к дальнейшей абсорбции и транспорту. Этот процесс именуется термином «эффект первичного прохождения». Затем следует второй этап биотрансформации, называемый «энтерогепатическая рециркуляция», при которой метаболиты лекарственного препарата через систему воротной вены попадают в печень, вступая там в реакции окисления и конъюгации под действием ферментов печени. Далее одни молекулы поступают в системный кровоток и достигают своей «точки приложения» для реализации терапевтического эффекта, а другие с током желчи повторно доставляются в кишечник, где инактивируются ферментами кишечника и элиминируются с калом или же повторно транспортируются в печень для дальнейшей утилизации. При этом как эффект первого прохождения, так и энтерогепатическая рециркуляция оказывают колossalное воздействие на биодоступность пероральных препаратов.

КМ выступает неотъемлемой составляющей биотрансформации химических агентов до активных молекул лекарственного вещества. На этапе эффекта первого прохождения КМ способна синтезировать ряд ферментных систем, участвующих в преобразовании пролекарства в активную форму, дезактивации лекарственного средства с потерей его эффективности, превращении препарата в токсичный метаболит, который может служить причиной развития побочных эффектов. На этапе энтерогепатической рециркуляции КМ может воздействовать на биодоступность препаратов через изменение метаболизма и концентрации в просвете кишечника различных желчных кислот (ЖК) и их солей (для липофильных молекул), путем модификации экспрессии важнейших генов, необходимых для транспорта лекарств, или же посредством прямого связывания микроорганизма с транспортными системами хозяина [4].

При этом один из главных векторов влияния КМ на биодоступность ЛС определяется ее способностью к синтезу ряда ферментов, за счет которых она, к примеру, может стимулировать образование активной молекулы лекарственного вещества из пролекарства. Так, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium Lactis* и *Streptococcus salivarius* способны восстанавливать азосоединения посредством выработки ферментов азоредуктаз, которые, в свою очередь, могут активировать механизм пинг-понга, когда NADH действует как донор электронов через промежуточный гидразин. Такое восстановление приводит к образова-

нию активных лекарственных средств (типичный пример – сульфасалазин).

Аналогично под действием ферментных систем бактерий кишечника возможны инактивация препарата и его превращение в токсичный метаболит. Возможность инактивации лекарственных средств ферментами КМ была продемонстрирована в работе Balaich и соавт., в которой исследователи идентифицировали в КМ человека семейство белков, акарбозокиназ микробного происхождения, способных ингибировать гипогликемический эффект акарбозы. Типичным примером образования токсичного метаболита из ЛП под действием КМ может служить образование из противовирусного агента соливудина химического вещества (E)-5-(2-бромвинил) урацила, нарушающего процесс печеночной деактивации противоопухолевого препарата 5-фторурацила. Именно поэтому одновременное введение соливудина и 5-фторурацила смертельно опасно и строго противопоказано [5].

Говоря о влиянии КМ на процесс энтерогепатической рециркуляции молекулы лекарственного вещества, необходимо отметить, что такие ее представители, как *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus* и некоторые другие в процессе своей жизнедеятельности синтезируют ряд ферментов из семейства β -глюкуронидаз, которые катализируют реакцию глюкуронидации, необходимую для инактивации и выведения из организма ряда лекарств, например ралоксифена, пропранолола, эстрadiола и др. Следовательно, изменение состава КМ, ассоциированное со снижением концентрации ферментов семейства β -глюкуронидаз, потенциально может приводить к развитию побочных эффектов при приеме некоторых препаратов [6].

КМ также может изменять биодоступность пероральных препаратов, модулируя метаболизм ЖК. Дело в том, что первичные ЖК (холевая и дезоксихолевая кислоты), синтезирующиеся из холестерина в печени, сразу после своего образования конъюгируют с таурином или глицином на уровне гепатоцита, поэтому в кишечник попадают не свободные, а конъюгированные формы ЖК, которые в этом органе мгновенно превращаются в ионизированные соли. Соли ЖК, в свою очередь, имеют гидрофильную OH-группу и гидрофобные метильные группы, что позволяет им взаимодействовать с лекарствами и образовывать мицеллы, в составе которых лекарственные агенты могут абсорбироваться в кровоток. Не случайно соли ЖК часто используются в качестве усилителя абсорбции лекарственных средств.

Вместе с тем в кишечнике соли конъюгированных первичных ЖК под действием фермента гидролазы желчных солей, синтезирующегося *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus rhamnosus*, подвергаются реакции деконъюгации с образованием свободных первичных ЖК. Последние служат субстратами для синтеза вторичных ЖК – дезоксихолевой и лихохолевой кислоты. Процесс образования вторичных ЖК происхо-

дит в толстом кишечнике под действием ферментов 7 альфа-дегидроксилаз, поставщиками которых также выступают бактерии толстого кишечника (большинство представителей типа *Firmicutes*). Вторичные ЖК за счет своего химического состава характеризуются поддержанием процесса солюбилизации – растворения в мицеллах нерастворимых в воде химических соединений (в том числе липофильных лекарственных препаратов). Важно отметить, что за счет существования энтерогепатической рециркуляции в просвете кишечника находятся как соли конъюгированных ЖК, так и неконъюгированные первичные и вторичные ЖК, что определяет наличие всех необходимых этапов для абсорбции липофильных лекарственных препаратов: связывания солей ЖК с молекулами лекарственного вещества, образования мицелл и солюбилизации. Тем самым изменение соотношения первичных и вторичных ЖК в кишечнике вследствие изменения состава КМ и количества бактериальных ферментов, участвующих в трансформации ЖК, может существенно изменять биодоступность лекарств за счет нарушения процесса мицеллярной солюбилизации [7].

Еще одна возможная причина изменения биодоступности лекарственных агентов связана с их транспортировкой через биологические мембранны. По физиологическим механизмам этот процесс можно условно разделить на пассивный транспорт и транспорт за счет скоординированной работы белков-переносчиков. В процессе пассивного транспорта лекарства проходят через биологические мембранны без участия мембранных транспортных белков. Примерами этого процесса могут служить фильтрация водорастворимых молекул через поры биологических мембран, а также пассивная диффузия, когда лекарства диффундируют от более высокой концентрации к более низкой концентрации. Отметим, что большинство лекарственных препаратов транспортируются через биологические мембранны именно путем пассивной диффузии.

В свою очередь, транспорт молекул через мембрану клеток за счет белков-переносчиков классифицируется на активный транспорт (против градиента концентрации с потреблением АТФ) и пассивную облегченную диффузию (определяется электрохимическим градиентом и происходит без участия АТФ). Основными мембранными транспортными белками в кишечнике являются транспортеры АТФ-связывающих кассет (ABC) и переносчики растворенных веществ (SLC). При этом белки-переносчики ABC преимущественно ответственны за транспортировку молекул из энteroцитов в просвет кишечника или из энteroцитов в портальную вену, тогда как белки-переносчики SLC, как правило, определяют процессы поступления молекул из кишечника в энteroцит. Следовательно, скоординированная работа белков-транспортеров ABC и SLC опосредует адекватную доставку лекарственных веществ из кишечника в кровоток [8]. Ключевые семейства белков ABC и SLC, связанные с транспортом лекарственных

Таблица 1. Ключевые семейства белков-транспортеров ABC и SLC, связанные с транспортном лекарственных средств [26]

Транспорт из кишечника в энтероцит	Транспорт из энтероцита в портальную вену
<ul style="list-style-type: none"> Семейство белков лекарственной устойчивости (MDR, ABCB). Семейство белков множественной лекарственной устойчивости (MRP, ABCC). Белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP, ABCG2). Семейство белков множественной лекарственной и токсиконной экструзии (MATE, SLC47) 	<ul style="list-style-type: none"> Семейство полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP, SLC21/SLCO). Семейство транспортеров органических анионов (OAT, SLC22). Семейство транспортеров органических катионов (OCT, SLC22). Семейство транспортеров органических катионов/карнитина (OCTN, SLC22).

Таблица 2. Наиболее изученные гены белков-переносчиков, осуществляющие транспорт некоторых сахароснижающих препаратов из кишечника в кровоток [26]

Сахароснижающий препарат	Гены белков-транспортеров
Метформин	SLC22A1/OCT1, SLC22A2/OCT2, SLC22A3/OCT3, SLC22A4/OCTN1
Глибенкламид	SLC15A1/PEPT1
Натеглинид	SLC15A1/PEPT1, SLC16A1/MCT1

препаратов, представлены в *таблице 1*, а ведущие гены белков-переносчиков, осуществляющие транспортировку некоторых ССП из кишечника в кровоток, приведены в *таблице 2*.

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что КМ способна воздействовать на экспрессию генов белков-транспортеров в кишечнике (белок множественной лекарственной устойчивости-1a (MDR1a) и аквапорин 4 (AQP4)), влияя при этом на биодоступность, и, следовательно, эффективность терапевтических агентов. Однако данные о возможных способах изменения экспрессии генов белков-транспортеров различных лекарственных средств резко ограничены, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие гипотетическую роль КМ в системе транспортировки лекарственных препаратов.

Еще один механизм воздействия КМ на биодоступность лекарств – «конкуренция субстрата». Предполагается, что некоторые продукты жизнедеятельности КМ по своей химической структуре могут напоминать лекарственные средства и при высокой концентрации в просвете кишечника способны конкурировать с ними за связь с транспортными белками. Так, продукт метаболизма КМ уролитин А служит субстратом для белка устойчивости к раку молочной железы (ABCG2/BCRP), являющегося белком-переносчиком ряда химиотерапевтических агентов [9]. Это допускает возможность снижения эффективности химиотерапии на фоне резкого увеличения уролитина А в просвете кишечника. Однако данная гипотеза требует дальнейших научных подтверждений.

Таким образом, КМ может влиять на эффективность и безопасность лекарственных препаратов путем различных механизмов: за счет регулирования синтеза ферментов и желчных кислот, участвующих в биодоступности терапевтических агентов, контроля экспрессии генов транспортных систем в кишечнике и управления конкурентным взаимодействием между кишечными бактериями, молекулами лекарственных веществ и белками-переносчиками.

Влияние кишечной микробиоты на эффективность сахароснижающих препаратов

В течение последних 5 лет наблюдается увеличение количества публикаций, демонстрирующих связь определенных бактерий кишечника с фармакокинетикой и клинической эффективностью ССП. Ниже рассмотрены наиболее важные данные о воздействии КМ на сахароснижающую способность различных классов пероральных противодиабетических препаратов.

Метформин

Метформин служит препаратом первого выбора при лечении пациентов с СД2. Его назначение оправданно на всех этапах стратификации терапии вплоть до развития абсолютной недостаточности к инсулину. Стоит отметить, что метформин относится к 3 классу препаратов согласно СКБП (системе классификации биофармацевтических препаратов), а значит, его фармакокинетика тесно связана с работой специфических белков-переносчиков: переносчиков органических катионов, переносчиков моноаминов плазматической мембраны, переносчиков серотонина и высокоафинных переносчиков холина [10].

В настоящее время в широком доступе отсутствуют исследования, оценивающие взаимосвязь КМ с ключевыми белками-транспортерами метформина, расположенными в мембране энтероцитов. Тем не менее нами были найдены исследования, посвященные влиянию КМ на эффективность терапии этим препаратом. Так, в работе Ли и соавт. на примере здоровых мужчин было установлено, что увеличение представленности рода *Escherichia* в кишечнике на фоне приема метформина ассоциировано с улучшением его гипогликемического эффекта. Напротив, *Intestinibacter*, *Clostridium* и *Romboutsia*, принадлежащие к типу *Firmicutes*, были отрицательно связаны с сахароснижающим действием препарата [11]. В другом исследовании с участием пациентов с впервые выявленным СД2 было продемонстрировано, что повышение количества бактерий вида *Prevotella copri* ассоциировано с отсутствием должного снижения гликемии на фоне терапии метформином, тогда как обогащение КМ *Enterococcus*

faecium (*Firmicutes*), *Lactococcus Lactis* (*Firmicutes*), *Odoribacter* (*Bacteroidetes*) и *Dialister* (*Firmicutes*) связано с высокой эффективностью препарата [12]. В работе Ли и соавт. исследователи, изучив взаимосвязь между КМ и эффективностью ССП в 10 обсервационных и 4 рандомизированных исследованиях, опубликованных до июля 2023 г., установили таксоны, положительно коррелирующие с эффективностью терапии метформином (*E. faecium*, *Lactococcus Lactis*, *Odoribacter*, *Dialister*, *Blautia*, *Anaerostipes*, *Clostridium XIVa*, *Erysipelotrichaceae incertae sedis*, *Escherichia-Shigella*, *Fusobacterium*, *Flavonifractor*, *Lachnospiraceae*, *Lachnospiraceae incertae sedis*, *Clostridium XVIII* и *IV*) и отрицательно связанные с сахароснижающей способностью препарата (*Prevotella copri*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Alistipes*, *Oscillibacter* и *un-Ruminococcaceae*) [11]. Таким образом, стоит отметить, что в настоящее время ввиду высокой разрозненности релевантных данных невозможно определить биомаркеры эффективности метформина, но можно предположить, что высокая представленность в КМ макроорганизмов-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) определяет более выраженный сахароснижающий эффект этого лекарственного средства.

Еще одна важная особенность метформина — способность модулировать состав КМ в сторону увеличения представленности бактерий, продуцирующих КЦЖК и активизирующих синтез глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозависимого инсулинопротонного полипептида (ГИП) в кишечнике (*Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Akkermansia muciniphila*), а также в сторону снижения количества бактерий (*Bacteroides fragilis*), подавляющих активность гидролазы солей ЖК [14]. Дело в том, что уменьшение активности этого фермента вызывает повышение уровня вторичных ЖК в просвете кишечника, ингибирование печеночного глюко-неогенеза и улучшение гомеостаза глюкозы в организме, и это также может косвенно влиять на улучшение сахароснижающей способности метформина [15].

Таким образом, в настоящее время показано, что эффективность метформина определяется исходным составом КМ макроорганизма. Ограниченностю данных пока не позволяет установить кишечные маркеры, ассоциированные с улучшением гипогликемической способности препарата. Однако действие самого метформина на уровне кишечника направлено на изменение бактериального разнообразия в сторону увеличения продуцентов КЦЖК и активаторов синтеза инкретиновых гормонов, бактерий, обладающих противовоспалительным потенциалом и улучшающих метаболизм солей ЖК. Все это в совокупности может способствовать улучшению показателей гликемии у пациентов с СД2.

В клинической практике самой частой причиной отмены метформина становятся нежелательные явления со стороны ЖКТ. Помимо традиционной лекарственной формы метформина, существует еще пролонгированная форма (Глюкофаж Лонг). Ее отличительная особенность заключается в применении передовой системы постепенной диффузии активного вещества через гелевый барьер

GelShield. Попадая в желудок, метформин пролонгированного действия гидратируется и набухает, что обеспечивает медленное высвобождение лекарственного вещества. Такой механизм позволяет достичь максимальной концентрации препарата в плазме крови через 7 ч после приема, в то время как у традиционного метформина этот показатель составляет 2,5 ч.

Тиазолидиндионы

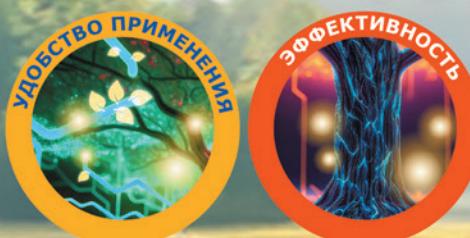
Тиазолидиндионы (ТЗД) — группа ССП, чей гипогликемический эффект ассоциирован с улучшением чувствительности жировой ткани и в меньшей степени, мышечной ткани к инсулину. ТЗД относятся ко 2 классу СКБП, следовательно, на их фармакокинетику влияют ферментные системы бактерий, белки-переносчики в кишечнике и концентрация ЖК в ЖКТ. К настоящему времени исследования патогенетических путей взаимосвязи КМ с ТЗД не проводилось. Тем не менее есть работы, оценивающие воздействие КМ на эффективность этой группы ССП.

Для более глубокого понимания возможных «точек соприкосновения» КМ и ТЗД важно определить, что эти препараты являются лигандами гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR- γ), которые в большом количестве экспрессируются не только в жировой ткани, но и в ЖКТ. Активация PPAR- γ в ЖКТ ассоциирована с контролем процессов дифференцировки энтероцитов и снижением выраженности воспаления в кишечной стенке. Отсутствие проницаемости кишечного барьера для эндотоксинов и липополисахаридов, сохранность плотных контактов между колоноцитами, а также адекватное функционирование энтероэндокринных клеток кишечника определяют возможность снижения системного хронического метаболического воспаления, адекватный инкретиновый эффект, слаженную работу системы «кишечник — мозг — периферия», что потенциально способствует улучшению показателей гликемии у пациентов с углеводными нарушениями. Таким образом, терапия ТЗД может оказывать гипогликемические эффекты не только за счет снижения инсулиноверситетности жировой ткани, но посредством влияния на активацию PPAR-рецепторов в ЖКТ [16].

Учитывая высокую концентрацию PPAR-рецепторов в ЖКТ, стоит предположить, что КМ может изменять их активность. Действительно, в работе Nepelska и соавт. было установлено, что активация PPAR- γ индуцируется КМ. При этом представители типа *Firmicutes*, особенно *Roseburia hominis* и *Roseburia intestinalis*, а также представители типа *Fusobacterium* (преимущественно *Fusobacterium naviforme*) демонстрировали наиболее сильную способность к стимуляции активности PPAR-рецепторов, в то время как у представителей типа *Actinobacter* отмечалось полное отсутствие действия на функциональную активность этих рецепторов [17]. Таким образом, предполагается, что исходно более высокие уровни представителей типа *Firmicutes* и *Fusobacterium* потенциально способны усиливать гипогликемические эффекты ТЗД за счет

Как деревья
жизненно важны
для природы, так
метформин незаменим
для лечения диабета^{*,1}

Выдающаяся терапия в лечении сахарного диабета 2 типа/ предиабета²



ЛВ Глюкофаж® Лонг

Ссылка на Государственный реестр лекарственных средств:



Глюкофаж® Лонг 1000 мг
ЛП-№(005878)-(РГ-РУ)-230125



Глюкофаж® Лонг 750 мг
ЛП-№(005896)-(РГ-РУ)-290125



Глюкофаж® Лонг 500 мг
ЛП-№(005399)-(РГ-РУ)-130525

Информация для специалистов здравоохранения.

* Когда метформин не противопоказан

1. World Health Organization; 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2023.02

2. Bailey CJ, doi: 10.1111/dom.15663

3. ЛВ по применению препарата Глюкофаж® Лонг 500 мг ЛП-№(005399)-(РГ-РУ)-130525, 750 мг ЛП-№(005896)-(РГ-РУ)-290125, 1000 мг ЛП-№(005878)-(РГ-РУ)-230125.

000 «Мерк»; 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru

RU-GLUPL-00661

Реклама

MERCK

синергического влияния на PPAR-рецепторы в ЖКТ. Однако и эта гипотеза требует последующих научных доказательств.

Еще один возможный вклад КМ в улучшение эффективности ТЗД – потенцирование плеiotропного действия этих препаратов на печеночную ткань. В работе Kasahara и соавт. на примере лабораторных животных было показано, что терапия пиоглазоном ассоциирована не только с увеличением численности *Lactobacillus* в кишечнике, но и с возрастанием количества продуктов жизнедеятельности этих бактерий – метаболитов линолевой кислоты, депонирующихся в жировой ткани [18]. Важно отметить, к плеiotропным эффектам пиоглазона относятся улучшение функции печени за счет снижения выраженности стеатоза и стеатогепатита и уменьшение прогрессирования фиброза, однако их точный механизм неизвестен. Kasahara и соавт. обнаружили, что увеличение *Lactobacillus* в кишечнике и метаболита линолевой кислоты 10-гидрокси-цис-12-октадециновой кислоты в жировой ткани мышей достоверно значимо улучшало гистологическую картину печени за счет снижении экспрессии генов, ответственных за активацию процесса фиброза [18]. Как следствие, можно предположить, что исходно более высокий уровень *Lactobacillus* в кишечнике может улучшать эффекты пиоглазона в отношении печеночной ткани вследствие увеличения выработки этими микроорганизмами различных метаболитов, в том числе 10-гидрокси-цис-12-октадециновой кислоты. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, требующие подтверждения или опровержения этой гипотезы.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Действие иДПП-4 сосредоточено на пролонгации действия секретируемых энteroцитами ГПП-1 и ГИП посредством ингибирования активности фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), разрушающего эти гормоны.

ИДПП-4 являются пероральными препаратами, относящимися к 1 и 3 классам СКБП. Следовательно, КМ может влиять на фармакокинетику этой группы ССП через систему ферментных систем кишечника и изменение функционирования белков-переносчиков на уровне кишечника.

В настоящее время продемонстрировано, что КМ может снижать эффективность некоторых иДПП-4 за счет своих ферментных систем. Так, в работе Wang и соавт. было показано, что представители рода *Bacteroides* spp. вырабатывают ряд ферментов (а именно 71 фермент), которые схожи по химическому составу и биологическим эффектам с ДПП-4 человека, однако их функциональная активность не ингибируется иДПП-4 (ситаглиптином) [19]. В более поздней работе Olivares и соавт. также были выявлены гены, кодирующие ферменты, схожие с ДПП-4 [20]. Однако данные ферменты вырабатывали не только *Bacteroides*, но и другие грамотрицательные бактерии – *Alistipes*, *Prevotella*, *Barnesiella* и *Paraprevotella*. Кроме того, в этой работе было продемонстрировано, что наиболее распространенный среди пациентов с СД2 бактериальный

ДПП-4-подобный фермент (рмDPP4Δ23), продуцируемый *P. merade*, не подвергался ингибированию ситаглиптином, но в то же время подавление активности этого фермента отмечалось среди пациентов, получавших терапию саксаглиптином и вилдаглиптином [20]. Вероятно, объяснением этому служит то, что ситаглиптин, в отличие от саксаглиптина и вилдаглиптина, является более селективным препаратом, связывающимся с обширным участком S2 на молекуле ДПП-4, который отсутствует у родственных пептидов (ДПП-8, ДПП-9) и, вероятно, у бактериальных ферментов, схожих с ДПП-4. Таким образом, у пациентов с СД2 при резком увеличении представленности *Bacteroides* spp., а также некоторых других родов бактерий лечение высокоселективными иДПП-4 потенциально может вызывать снижение эффективности этих препаратов.

Другим исследованием, доказывающим влияние КМ на эффективность иДПП-4, стала работа Zhang и соавт., продемонстрировавшая, что исходно более высокие уровни *Barnesiella intestinihominis* и *Clostridium citroniae* были связаны с более высоким уровнем ГПП-1 и более выраженным гликемическим ответом на иДПП-4 [21]. При этом более высокие уровни *Veillonella parvula* и *Prevotella copri* ассоциировались с низкой концентрацией ГПП-1 и менее выраженным снижением уровня гликемии. Результаты этого исследования продемонстрировали тесную связь КМ и уровня ГПП-1 на фоне терапии иДПП-4, что, вероятно, объясняется или способностью некоторых бактерий кишечника к синтезу ферментов, снижающих эффективность иДПП-4, или влиянием КМ на функциональную активность ЭЭК кишечника. Результаты этой научной работы диктуют необходимость более прицельного изучения эффектов КМ в отношении эффективности иДПП-4 сквозь призму инкрементивного эффекта.

На сегодняшний день исследования, изучающие влияние КМ на транспорт иДПП-4 из кишечника в кровоток, не выполнялись. Тем не менее следует обратить внимание на потенциальную возможность улучшения транспорта иДПП-4 в системный кровоток за счет транспортных возможностей КМ, так как некоторые препараты этой группы относятся к классу 3 СКБП. Вероятно, достижение более высоких концентраций иДПП-4 в системном кровотоке может расширить потенциал возможных плеiotропных эффектов этих лекарственных средств. Но и это предположение требует дополнительных доказательств.

Таким образом, данные опубликованных научных работ демонстрируют возможность влияния КМ на эффективность иДПП-4. Увеличение представленности в кишечнике *Bacteroides*, а также *Alistipes*, *Prevotella*, *Barnesiella* и *Paraprevotella*, по-видимому, служит потенциальным биомаркером более низкой эффективности иДПП-4, что должно стать предметом последующих исследований.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

АрГПП-1 – препараты, которые способствуют активации рецепторов ГПП-1, что клинически проявляется снижением гликемии и массы тела, кардиопротекцией, нефропротекцией, развитием побочных эффектов со сто-

роны ЖКТ и др. [1]. Препараторы этой группы представлены преимущественно парентеральными лекарственными формами. Единственный представитель арГПП-1, выпускаемый в пероральной форме, семаглутид, относится ко 2 классу СКБП. КМ может влиять на фармакокинетику пероральных форм арГПП-1 через систему ферментов кишечника, концентрацию ЖК в ЖКТ и работу белков-переносчиков.

В настоящее время в литературе отсутствуют работы по изучению ведущего биофармацевтического механизма, посредством которого КМ влияет на фармакокинетику арГПП-1. Тем не менее накапливаются данные о воздействии отдельных представителей кишечной флоры на эффективность препаратов этого класса. Так, в работе Tsai и соавт. выявлена отрицательная роль *Prevotella copri*, *Ruminococcaceae* sp., *Bacteroidales* sp., *Eubacterium coprostanoligenes* sp., *Dialister succinatiphilus*, *Alistipes obesi*, *Mitsuokella* spp., *Butyrimonas virosa*, *Moryella* sp. и *Lactobacillus mucosae* и положительная роль *Bacteroides dorei* и *Roseburia inulinivorans*, *Lachnoclostridium* sp. и *Butyricoccus* sp. в отношении динамики снижения гликемии на фоне терапии арГПП-1 [22]. Также было показано, что более высокие уровни *Escherichia – Shigella* ассоциированы с более сильным снижением уровня HbA1c, тогда как высокие уровни *Lachnospiraceae ND3007 group* и *Catenibacterium* были связаны с менее выраженной динамикой HbA1c через 3 мес. терапии семаглутидом 1 мг в неделю. При этом стоит отметить, что рода бактерий, отрицательно ассоциированные с эффективностью арГПП-1, характеризуются провоспалительным потенциалом, тогда как рода, положительно связанные с гипогликемическим эффектом арГПП-1, демонстрируют противовоспалительный и КЦЖК-продуцирующий потенциал. Адекватная продукция КЦЖК бактериями кишечника обеспечивает секрецию ГПП-1 и других гормонов кишечника, предотвращает развитие системного метаболического воспаления, косвенно регулирует работу кишечного глюконеогенеза и функционирование сети «кишечник – мозг – периферия». Следовательно, можно предположить, что увеличение в просвете кишечника бактерий, ответственных за продукцию КЦЖК, способно потенцировать действие лекарственных средств, нацеленных на инкретиновое звено патогенеза СД2.

Другим доказательством того, что КМ способна отражаться на эффективности арГПП-1, является работа Martchenko и соавт., в которой на примере лабораторных животных было обнаружено влияние бактерий кишечника на циркадные ритмы секреции ГПП-1 [23]. Так, у здоровых мышей минимальный уровень ГПП-1 отмечался в 8 утра и на протяжении всего дня увеличивался, достигая пика секреции в 8 ч вечера. При этом ген циркадного ритма BMAL1, определяемый как в L-клетках кишечника, так и в панкреатических островках поджелудочной железы и регулирующий циркадный ритм секреции ГПП-1 и инсулина, был выше в утренние часы, чем в вечерние, что указывает на инициацию секреции гормонов преимущественно

утром. В свою очередь, уровень *Akkermansia muciniphila* положительно коррелировал с концентрацией ГПП-1: чем больше представителей этого рода бактерий отмечалось в КМ, тем выше был пик секреции этого гормона. Напротив, у мышей с резко обедненной КМ на фоне антибиотикотерапии отмечалось отсутствие циркадной секреции ГПП-1 и гена циркадного ритма BMAL1. Отметим, что нарушение баланса циркадных генов, особенно CLOCK и BMAL1, приводит к резкому увеличению риска развития гипергликемии. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что циркадные ритмы секреции ГПП-1 контролируются КМ, а циркадность секреции инкретина определяет должное выделение инсулина в кровоток. Следовательно, изменение состава КМ способно нарушать инкретиновый эффект (ГПП-1-опосредованную секрецию инсулина), что, вероятно, клинически будет проявляться резистентностью к арГПП-1.

Таким образом, сигнатура микробиоты кишечника может предсказывать эффективность арГПП-1.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) – класс пероральных ССП, действие которых направлено на ингибирование НГЛТ-2, расположенных в проксимальных канальцах нефрона и реабсорбирующих глюкозу и натрий из просвета канальцев в кровоток. Действие этих препаратов преимущественно сфокусировано на уровне почки, обеспечивающей глюкозурию и натрийурез, однако некоторые из них (канаглифлозин, сотаглифлозин) способны ингибировать НГЛТ-1, расположенные не только в почечных канальцах, но и в кишечнике [23]. Важно отметить, что высокоселективные иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) относятся к 1 классу СКБП, тогда как канаглифлозин – ко 2 классу. Как следствие, абсорбция высокоселективных иНГЛТ-2 ассоциирована с ферментными системами кишечника, тогда как всасывание канаглифлозина – с ферментными системами и белками-переносчиками в кишечнике.

В настоящее время отсутствуют данные, определяющие и подтверждающие пути взаимодействия КМ и иНГЛТ-2, однако косвенно можно подтвердить возможную связь КМ с НГЛТ-1 (транспортером глюкозы и натрия) и эффективностью иНГЛТ-2. Дело в том, что КМ влияет на секрецию ГПП-1 за счет метаболизации клетчатки до простых углеводов, которые связываются с НГЛТ-1, расположенным на апикальной мемbrane энтероцитов. Это, с одной стороны, активирует абсорбцию глюкозы из кишечника в кровоток, а с другой инициирует секрецию ГПП-1 L-клетками кишечника [24]. Отсюда существует предположение, что присутствие в КМ родов бактерий, ассоциированных с метаболизмом сложных углеводов до моносахаров, может быть ассоциировано с более выраженным гипогликемическим эффектом иНГЛТ-2 из-за активации кишечного глюконеогенеза и синтеза инкретиновых гормонов на фоне снижения абсорбции глюкозы в кишечнике и повышенной глюкозурии на уровне почек.

В литературе имеются единичные работы, изучающие взаимосвязь представителей кишечной микрофлоры с гликемическим действием иНГЛТ-2. По данным одной из ранних работ, исходный состав КМ не предсказывал характер изменения гликемического контроля, уровня инсулина натощак, ИМТ, процента жировой массы и окружности талии после 12-недельного лечения дапаглифлозином. Однако в недавно опубликованном исследовании было обнаружено, что более высокие уровни *Candidatus Soleaferrea* и *UBA1819* ассоциированы с более выраженным снижением концентрации HbA1c, а более высокие уровни *Prevotellaceae NK3B31* – с менее выраженной динамикой HbA1c через 3 мес. терапии эмпаглифлозином в дозе 10 мг в сутки [25].

Таким образом, данные о влиянии КМ на эффективность иНГЛТ-2 резко ограничены. Имеющиеся результаты противоречивы и диктуют необходимость дальнейших исследований в этой области.

Влияние кишечной микробиоты на безопасность сахароснижающих препаратов

Данные о влиянии КМ на развитие побочных эффектов ССП на сегодня крайне ограничены. Тем не менее некоторые опубликованные результаты исследований демонстрируют взаимосвязь бактериального состава кишечника с развитием нежелательных явлений на примере метформина. Так, некоторые научные работы наглядно демонстрируют, что увеличение содержания бактерий родов *Escherichia*, *Escherichia/Shigella* на фоне количественного снижения *Intestinibacter* обуславливает развитие побочных эффектов метформина со стороны ЖКТ [26, 27]. Также к родам, ассоциированным с возникновением нежелательных явлений на фоне терапии метформином, относят *Veillonella*, *Serratia*, *Allisonella*, *Akkermansia*, *Bacteroides* и *Paraprevotella*, *Clostridium sensustricto* и *Streptococcus*. При этом в одном исследовании было установлено, что в группе пациентов, которым требовалась отмена метформина на 5-й день терапии из-за серьезных побочных эффектов со стороны ЖКТ, отмечался высокий уровень бактерий *Subdoligranulum*, численность которых резко возрастает при СД2.

Стоит подчеркнуть, что вышеупомянутые роды бактерий, связанные с развитием нежелательных эффектов метформина со стороны ЖКТ, обладают противовоспалительным потенциалом и служат ключевыми поставщиками КЦЖК. По всей видимости, резкое увеличение КЦЖК в кишечнике является ключевой причиной развития дискомфорта в ЖКТ, диареи и вздутия на фоне приема метформина, так как их действие направлено на увеличение продукции ГПП-1 в кишечнике. Более того, повышение образования КЦЖК и секреции ГПП-1 на уровне кишечника при приеме метформина определяет снижение проницаемости кишечного барьера для эндотоксинов, активацию кишечного глюконеогенеза и ингибирование печеночного глюконеогенеза, согласованную работу механизма «кишечник – мозг – периферия», что непосредственно связано с улучшением показателей гликемии

на фоне лечения этим препаратом. Иными словами, возникновение гастроинтестинальных побочных эффектов метформина можно считать своего рода «платой» за его гипогликемическое действие.

В то же время не во всех исследованиях наблюдалась типичная картина развития нежелательных эффектов метформина на фоне высокой представленности в КМ производителей КЦЖК. Так, в работе Zhang H. et al. на примере китайской когорты пациентов с СД2 на фоне терапии метформином не было продемонстрировано типично-го увеличения кишечных бактерий, ассоциированных с синтезом КЦЖК и определяющих побочные эффекты препарата [28]. При этом в группе исследования дискомфорт в ЖКТ, с одной стороны, был связан со снижением численности бактерий рода *Barnesiella* и вида *P. Goldsteinii*, ассоциированных с противовоспалительной активностью, а с другой – с увеличением содержания производителей первичных ЖК из семейства *Lactobacillaceae* (*Weissella confusa*, *Weissella paramesenteroides*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*) и с уменьшением представленности флоры, разлагающей первичные ЖК (например, вид *Parabacteroides distasonis*) [28]. Соответственно еще одной причиной развития побочных эффектов со стороны ЖКТ при использовании метформина является увеличение концентрации первичных ЖК в просвете кишечника, которое ассоциировано с активацией рецепторов фарзеноида X, ответственных за секрецию ГПП-1 ЭЭК. Это также доказывает неоспоримый вклад инкретиновых гормонов в развитие нежелательных гастроинтестинальных эффектов данного ССП.

Таким образом, побочные эффекты метформина со стороны ЖКТ, вероятно, обусловлены тем, что улучшение метаболического профиля макроорганизма при применении этого препарата происходит на фоне резкого увеличения продукции КЦЖК и первичных ЖК микробиомом кишечника. Тем не менее ввиду скудости данных о бактериальном разнообразии кишечника, связанном с побочными эффектами метформина, говорить о возможных кишечных биомаркерах, предопределяющих его нежелательные эффекты, в настоящее время рано.

Заключение

Развитие фармакомикробиомики как науки позволило не только определить возможные механизмы, посредством которых бактерии кишечника могут изменять биодоступность лекарственных средств, но также установить пути влияния КМ на эффективность и безопасность различных фармакологических препаратов, включая ССП, а значит, и расширить возможности персонализированного лечения.

Несмотря на то что в настоящее время данные о взаимосвязи КМ с эффективностью и развитием побочных эффектов ССП довольно ограничены, на примере метформина установлено, что присутствие в КМ высокого количества производителей КЦЖК и родов, ассоциированных с метаболизмом ЖК, обуславливает как более высокую эффективность этого препарата, так и повышенный риск развития его побочных эффектов. Дело в том, что

КЦЖК и первичные ЖК выступают триггерами секреции инкретиновых гормонов, которые способствуют улучшению показателей гликемии через инкретиновый эффект и регуляцию механизма «кишечник — мозг — периферия», но вместе с тем вызывают и дискомфорт в ЖКТ, проявляющийся отрыжкой, вздутием, диареей или запором.

Литература/References

- Pottegård A, Andersen JH, Sondergaard J, Thomsen RW, Vilsbøll T. Changes in the use of glucose-lowering drugs: A Danish nationwide study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(4):1002–10. doi: 10.1111/dom.14947.
- Zhang X, Han Y, Huang W, Jin M, Gao Z. The influence of the gut microbiota on the bioavailability of oral drugs. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(7):789–812. doi: 10.1016/j.apsb.2020.09.013.
- Dhurjad P, Dhavalikar C, Gupta K, Sonti R. Exploring drug metabolism by the gut microbiota: Modes of metabolism and experimental approaches. *Drug Metab Dispos*. 2022;50(3):224–34. doi: 10.1124/dmd.121.000669.
- Bashirades S, Christodoulou C. Orally Administered drugs and their complicated relationship with our gastrointestinal tract. *Microorganisms*. 2024;12(2):242. doi: 10.3390/microorganisms12020242.
- Balaich J, Estrelle M, Wu G, et al. The human microbiome encodes resistance to the antidiabetic drug acarbose. *Nature*. 2021 Dec;600(7887):110–115. doi: 10.1038/s41586-021-04091-0.
- Pavlovic N, Golocorbin-Kon S, Danic M, Stanimirov B, Al-Salam H, Stankov K, Mikov M. Bile acids and their derivatives as potential modifiers of drug release and pharmacokinetic profiles. *Front Pharmacol*. 2018;9:1283. doi: 10.3389/fphar.2018.01283.
- Drozdzik M, Czekawy I, Oswald S, Drozdzik A. Intestinal drug transporters in pathological states: An overview. *Pharmacol Rep*. 2020;72(5):1173–94. doi: 10.1007/s43440-020-00139-6.
- Bocci G, Oprea TI, Benet LZ. State of the art and uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): New additions, revisions, and citation references. *AAPS J*. 2022;24(2):37. doi: 10.1208/s12248-022-00687-0.
- Cheng M, Ren L, Jia X, Wang J, Cong B. Understanding the action mechanisms of metformin in the gastrointestinal tract. *Front Pharmacol*. 2024;15:1347047. doi: 10.3389/fphar.2024.1347047.
- Lee Y, Kim AH, Kim E, Lee S, Yu KS, Jang IJ, et al. Changes in the gut microbiome influence the hypoglycemic effect of metformin through the altered metabolism of branched-chain and nonessential amino acids. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108985. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108985.
- Li R, Shokri F, Rincon AL, Rivadeneira F, Medina-Gomez C, Ahmadizar F. Bi-directional interactions between glucose-lowering medications and gut microbiome in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Genes (Basel)*. 2023;14(8):1572. doi: 10.3390/genes14081572.
- Elbere I, Silamikeli I, Dindurell I, Kalnina I, Briviba M, Zaharenko L, et al. Baseline gut microbiome composition predicts metformin therapy short-term efficacy in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241338. doi: 10.1371/journal.pone.0241338.
- Ke H, Li F, Deng W, Li Z, Wang S, Lv P, Chen Y. Metformin exerts anti-inflammatory and mucus barrier protective effects by enriching *Akkermansia muciniphila* in mice with ulcerative colitis. 2021. *Front Pharmacol*. 2021;12:726707. doi: 10.3389/fphar.2021.726707.
- Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med*. 2018;24(12):1919–29. doi: 10.1038/s41591-018-0222-4.
- Danic M, Stanimirov B, Pavlovic N, Vukmirovic S, Lazic J, Al-Salam H, Mikov M. Transport and biotransformation of gliclazide and the effect of deoxycholic acid in a probiotic bacteria model. *Front Pharmacol*. 2019;10:1083. doi: 10.3389/fphar.2019.01083.
- Madsen MSA, Gronlund RV, Eid J, Christensen-Dalsgaard M, Sommer M, Rigbøl K, et al. Characterization of local gut microbiome and intestinal transcriptome responses to rosiglitazone treatment in diabetic db/db mice. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110966. doi: 10.1016/j.bioph.2020.110966.
- Nepelska M, de Wouters T, Jacouton E, et al. Commensal gut bacteria modulate phosphorylation-dependent PPARγ transcriptional activity in human intestinal epithelial cells. *Sci Rep*. 2017 Mar 7;4:43199. doi: 10.1038/srep43199.
- Kasahara N, Iimi Y, Amano R, Shinohara M, Okada K, Hosokawa Y, et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid ameliorates liver fibrosis by inhibiting TGF-β signaling in hepatic stellate cells. *Sci Rep*. 2023;13(1):18983. doi: 10.1038/s41598-023-46404-5.
- Wang K, Zhang Z, Hang J, et al. Microbial-host-isozyme analyses reveal microbial DPP4 as a potential antidiabetic target. *Science*. 2023 Aug 4;381(6657):eadd5787. doi: 10.1126/science.add5787.
- Olivares M, Hernandez-Calderon P, Cardenas-Brito S, Liebana-Garcia R, Sanz Y, Benitez-Paez A. Gut microbiota DPP4-like enzymes are increased in type-2 diabetes and contribute to incretin inactivation. *Genome Biol*. 2024;25(1):174. doi: 10.1186/s13059-024-0325-4.
- Zhang X, Ren H, Zhao C, et al. Metagenomic analysis reveals crosstalk between gut microbiota and glucose-lowering drugs targeting the gastrointestinal tract in Chinese patients with type 2 diabetes: a 6 month, two-arm randomised trial. *Diabetologia*. 2022 Oct;65(10):1613–1626. doi: 10.1007/s00125-022-05768-5.
- Tsai CY, Lu HC, Chou YH, et al. Gut Microbial Signatures for Glycemic Responses of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetic Patients: A Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jan 10;12:814770. doi: 10.3389/fendo.2021.814770.
- Marchenko SE, Marchenko A, Cox BJ, et al. Circadian GLP-1 Secretion in Mice Is Dependent on the Intestinal Microbiome for Maintenance of Diurnal Metabolic Homeostasis. *Diabetes*. 2020 Dec;69(12):2589–2602. doi: 10.2337/db20-0262.
- Zhang Y, Xie P, Li Y, Chen Z, Shi A. Mechanistic evaluation of the inhibitory effect of four SGLT-2 inhibitors on SGLT 1 and SGLT 2 using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approaches. *Front Pharmacol*. 2023;14:1142003. doi: 10.3389/fphar.2023.1142003.
- Klemets A, Reppo I, Liis Kruglik K, Volke V, Aasnets O, Org E. Fecal microbiome predicts treatment response after the initiation of semaglutide or empagliflozin uptake. *medRxiv*. 2024.07.19.24310611. Preprint. doi: 10.1101/2024.07.19.24310611.
- Li F, Dong YZ, Zhang D, Zhang XM, Lin ZJ, Zhang B. Molecular mechanisms involved in drug-induced liver injury caused by urate-lowering Chinese herbs: A network pharmacology study and biology experiments. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216948. doi: 10.1371/journal.pone.0216948.
- Bryrup T, Thomsen CW, Kern T, Allin KH, Brändström I, Jørgensen NR, et al. Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: Results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*. 2019;62(6):1024–35. doi: 10.1007/s00125-019-4848-7.
- Zhang H, Lai J, Zhang L, Zhang W, Liu X, Gong Q, et al. The co-regulation of the gut microbiome and host genes might play essential roles in metformin gastrointestinal intolerance. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023;481:116732. doi: 10.1016/j.taap.2023.116732.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Лобанова Кристина Геннадьевна — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

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

Титова Виктория Викторовна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: miss.sapog@mail.ru

Рукопись получена 21.05.2025. Рецензия получена 13.09.2025. Принята к публикации 08.10.2025.

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

*Kristina G. Lobanova — C. Sci. (Med.), assistant at the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Anna S. Teplova — Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina@mail.ru

Victoria V. Titova — assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

*Corresponding author: miss.sapog@mail.ru

Received: 21.05.2025. Revision Received: 13.09.2025. Accepted: 08.10.2025.

Таким образом, можно сделать вывод, что развитие побочных эффектов метформина на фоне высоких концентраций КЦЖК и первичных ЖК в просвете кишечника — некая дань, которую организм платит за выраженный гипогликемический эффект препарата. Тем не менее эта и другие освещенные в этой статье гипотезы и выявленные закономерности требуют последующих доказательств.

Гипотиреоз и беременность: диагностические и терапевтические дileммы в современных алгоритмах ведения

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

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

Гипотиреоз, характеризующийся дефицитом тиреоидных гормонов, является распространенной эндокринной патологией у женщин репродуктивного возраста и представляет собой значимую проблему в период беременности. Недостаточная функция щитовидной железы оказывает негативное влияние на материнское здоровье и развитие плода, увеличивая риск гестационной гипертензии, преждевременных родов, отслойки плаценты и нарушений нейрокогнитивного развития потомства. Своевременная диагностика и адекватная заместительная гормональная терапия играют ключевую роль в предотвращении неблагоприятных исходов при беременности. Статья содержит обзор современных данных о патогенезе, диагностике и лечении гипотиреоза в период беременности, включая вопросы скрининга, целевые уровни тиреотропного гормона и особенности интерпретации лабораторных показателей. Особое внимание уделено выбору оптимальной формы левотироксина натрия, являющегося препаратом первой линии для заместительной гормональной терапии гипотиреоза. Рассмотрены потенциальные преимущества использования жидкой формы левотироксина, характеризующейся улучшенной абсорбцией, минимизацией влияния факторов, снижающих биодоступность, и возможностью точного дозирования, что особенно актуально в условиях физиологических изменений, происходящих в организме беременной женщины.

Ключевые слова: беременность, гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, левотироксин, жидкая форма левотироксина, тиреотропный гормон.

Для цитирования: Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Багилова А.Р. Гипотиреоз и беременность: диагностические и терапевтические дileммы в современных алгоритмах ведения. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(3): 96–103.
doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-09



Hypothyroidism and pregnancy: Diagnostic and therapeutic dilemmas in modern management algorithms

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

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Hypothyroidism, characterized by a deficiency of thyroid hormones, is a common endocrine pathology in women of reproductive age, which is a significant problem during pregnancy. Insufficient thyroid function has a negative impact on maternal health and fetal development, increasing the risk of gestational hypertension, premature birth, placental abruption and impaired neurocognitive development of offspring. Timely diagnosis and adequate hormone replacement therapy play a key role in preventing adverse outcomes. The article provides an overview of current data on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of hypothyroidism during pregnancy, including screening issues, target levels of thyroid-stimulating hormone, and features of interpretation of laboratory parameters. Special attention is paid to the choice of the optimal form of levothyroxine, which is the first-line drug for hormone replacement therapy of hypothyroidism. The potential advantages of using the liquid form of levothyroxine, characterized by improved absorption, minimizing the influence of factors that reduce bioavailability, and the possibility of accurate dosage, which is especially important in conditions of physiological changes occurring in the body of a pregnant woman, are considered.

Key words: pregnancy, hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, levothyroxine, liquathyrol, thyroid-stimulating hormone.

For citation: Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Bagilova A.R. Hypothyroidism and pregnancy: Diagnostic and therapeutic dilemmas in modern management algorithms. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 96–103. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-09

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) представляют собой одну из наиболее распространенных эндокринных патологий в клинической практике. В структуре тиреоидной патологии лидирующее по-

ложение занимает гипотиреоз, характеризующийся недостаточной секрецией тиреоидных гормонов ЩЖ и поражающий до 4% женщин репродуктивного возраста [1]. При беременности он является 2-м по частоте встречаемости эндокринным расстройством. Чаще



Рисунок 1. Физиологические изменения щитовидной железы во время беременности. ТСГ – тироксинглобулин; Т3 – трийодтиронин; Т4 – тироксин; Т4св – тироксин свободный; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; ТТГ – тиреотропный гормон. Адаптировано из [6]

в этой группе женщин регистрируется субклинический гипотиреоз (от 3 до 15% беременных), в то время как его манифестная форма отмечается в 1–3% случаев [2].

Клиническая диагностика нарушений функции ЩЖ в период беременности представляет определенные трудности в связи с перекрыванием симптоматики тиреоидной дисфункции и физиологических изменений, характерных для гестационного периода. Тиреоидные гормоны играют критически важную роль в обеспечении нормального физического роста и нейрорегулятивного развития плода, и это подчеркивает необходимость своевременного выявления и коррекции тиреоидных нарушений у беременных женщин. При этом лабораторная интерпретация показателей функции ЩЖ у беременных имеет существенные отличия от таковой у небеременных женщин, что требует использования специфических референсных интервалов и алгоритмов диагностики [3].

Развитие гипотиреоза может быть обусловлено уже имевшимися до наступления беременности заболеваниями ЩЖ либо физиологическими особенностями, влияющими на метаболизм тиреоидных гормонов во время гестации. Однако, несмотря на отсутствие в ряде случаев явных симптомов, как манифестный, так и субклинический гипотиреоз (СГ) ассоциированы с осложнениями в этот период, такими как высокий риск невынашивания беременности и мертворождения, задержка внутриутробного развития плода, формирование пороков развития и др. [4]. В связи с этим отсутствие своевременной терапии может приводить к прогрессирующей дисфункции ЩЖ, негативно влияющей на течение беременности и представляющей потенциальную угрозу для здоровья матери и новорожденного.

Функциональные изменения щитовидной железы при беременности

В период беременности в организме женщины происходят сложные физиологические адаптации, оказывающие значительное влияние на функцию ЩЖ. Они направлены на обеспечение адекватного снабжения тиреоидными гормонами как матери, так и развиваю-

щегося плода, особенно в I триместре, когда фетальная ЩЖ еще не функционирует. К основным изменениям, направленным на то, чтобы полноценно удовлетворять потребности матери и плода, относятся (рис. 1):

- увеличение продукции тиреоидных гормонов: как правило, выработка трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) возрастает примерно на 30–50%, при этом суточная потребность в йоде также повышается вдвое, что опосредовано повышенным выделением йода с мочой в связи с увеличением почечного клиренса во время беременности [5];
- увеличение концентрации тироксинглобулина (ТСГ) в 2–3 раза под влиянием эстрогенов, что влечет за собой повышение уровней общих Т3 и Т4 к 7-й неделе беременности, достигая пика на 16-й неделе. При этом концентрация свободного тироксина (Т4св) снижается, и, как следствие, стимулируется секреция тиреотропного гормона (ТТГ), что также стимулирует продукцию тиреоидных гормонов;
- повышение активности дейодиназ – ферментов, превращающих Т4 в более активный Т3 в периферических тканях, включая плаценту;
- стимуляция ЩЖ хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ): молекула ХГЧ выступает как конкурентный антагонист молекулы ТТГ при взаимодействии с мембранными рецепторами клеток ЩЖ, что может вызывать развитие незначительного гипертиреоза в I триместре беременности.

Понимание функциональных изменений ЩЖ в период беременности имеет критическое значение в плане обеспечения благополучного исхода для женщины, позволяет вовремя провести их коррекцию и создать благоприятные условия для правильного развития органов и систем плода.

Влияние гипотиреоза на исходы беременности

Дефицит тиреоидных гормонов во время беременности оказывает негативное влияние на различные системы органов и процессы, что было неоднократно продемонстрировано в различных крупных исследова-

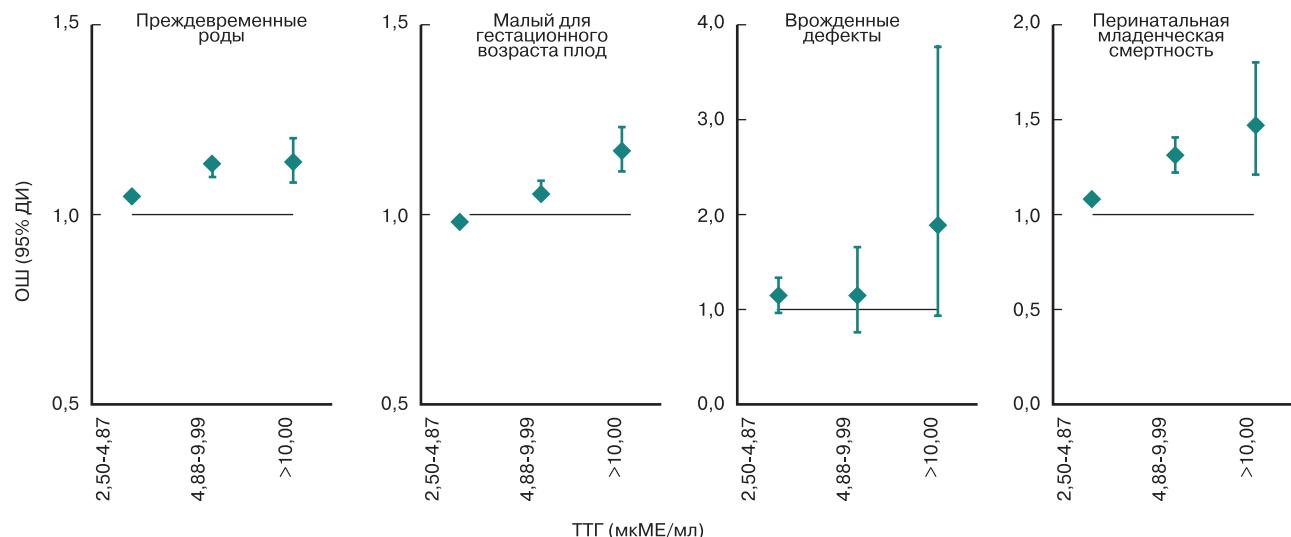


Рисунок 2. Взаимосвязь между уровнем тиреотропного гормона и исходами беременности.

Примечание: контрольная группа (OSH 1,0; показана пунктирной линией на каждой панели) включала пациентов с уровнем ТТГ 0,37–2,49 мкМЕ/мл. OSH – отношение шансов; DI – доверительный интервал; ТТГ – тиреотропный гормон. Адаптировано из [8].

ниях и нашло отражение в практических руководствах по ведению беременности. Некомпенсированная дисфункция щитовидной железы матери может привести к различным осложнениям беременности, таким как неадекватная плацентация, невынашивание беременности, пре-экклампсия, преждевременные роды, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар, отслойка плаценты, мертворождение и др. Причем, по имеющимся данным, вероятность преждевременных родов и перинатальной младенческой смертности коррелирует с возрастанием ТТГ (рис. 2), а при повышении ТТГ >10 мкМЕ/мл наблюдается тенденция к увеличению риска врожденных дефектов [7, 8].

Считается, что наиболее уязвим к дефициту тиреоидных гормонов развивающийся плод в I триместре, так как уже со II триместра у него начинает функционировать фетальная щитовидная железа, вырабатывающая собственные гормоны. Тиреоидные гормоны оказывают существенное влияние на терминальные этапы дифференцировки головного мозга плода, включая синаптогенез, рост дендритов и аксонов, миелинизацию и миграцию нейронов. Т3 регулирует экспрессию генов, участвующих в развитии коры головного мозга и миграции нейронов. Нарушение тиреоидного статуса на ранних этапах развития мозга плода может вызывать необратимые структурные и функциональные повреждения центральной нервной системы. Так, в одной из работ, в которой оценивались неонатальные исходы и врожденные аномалии, вызванные гипотиреозом при беременности, нейрокогнитивные нарушения отмечались в 16% случаев (рис. 3) [9].

В метаанализе 29 исследований была обнаружена связь между гипотиреозом у матери и повышенным риском развития дефицита внимания и гиперактивности, расстройств аутистического спектра, а также эпилепсии у ребенка [10].

Несмотря на то что основные перинатальные и акушерские осложнения традиционно ассоциированы с манифестными формами гипотиреоза, отдельное внимание уделяется значимости СГ в период гестации. Необходимо отметить, что исследования, изучающие связь между СГ и неблагоприятными исходами беременности, характеризуются неоднородным качеством. Сообщаемая распространенность СГ у женщин с привычным невынашиванием беременности, к примеру, составляет 12,9%. Вместе с тем анализ данных 19 наблюдательных исследований, включавших



Рисунок 3. Неонатальные исходы и врожденные аномалии у беременных с гипотиреозом, установленные в исследовании Kiran Z. et al. (2021) [9].

47 045 женщин, не выявил статистически значимой связи между СГ и привычным невынашиванием беременности, определяемым как повторяющиеся потери беременности, но показал, что риск преждевременных родов выше у женщин с СГ, чем у женщин с эутиреозом (6,1 против 5,0% соответственно; абсолютная разница рисков 1,4%; 95% доверительный интервал (ДИ) 0–3,2%) [11]. При этом риск невынашивания беременности существенно возрастает при сочетании СГ с положительными антителами к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). АТ-ТПО являются маркером нарушения иммунной функции и приводят к повреждению щитовидной железы через активацию комплемент-зависимой цитотоксичности и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Вследствие этого, как упоминалось выше, и возрастает риск невынашивания беременности и преждевременных родов. В метаанализе Maraka S. et al. доказана связь СГ с такими осложнениями беременности, как отслойка плаценты (относительный риск (ОР) 2,14; 95% ДИ: 1,23–3,70), преждевременный разрыв плодных оболочек (ОР 1,43; 95% ДИ: 1,04–1,95) и неонатальная смерть (ОР 2,58; 95% ДИ: 1,41–4,73) [12]. Систематический обзор 52 когортных исследований, включавших 39 862 женщин, продемонстрировал, что СГ ассоциирован с повышенным риском развития преэклампсии по сравнению с эутиреозом (3,6 против 2,1%; отношение шансов (ОШ) 1,53; 95% ДИ: 1,09–2,15) [13].

Таким образом, согласно накопленным данным, как манифестный, так и субклинический гипотиреоз могут быть связаны с рядом негативных последствий в период беременности. Поэтому своевременная диагностика и адекватное лечение гипотиреоза во время беременности имеют решающее значение для предотвращения неблагоприятных исходов как для матери, так и плода.

Сложности диагностики гипотиреоза в период беременности

Несмотря на общепризнанную важность оценки тиреоидного статуса в гестационном периоде, вопросы скрининга и диагностики гипотиреоза у беременных женщин остаются предметом дискуссий и неоднозначных рекомендаций. Существующие подходы к выявлению тиреоидной дисфункции при беременности варьируют в зависимости от страны и используемых клинических протоколов, что обусловлено различиями распространенности йодного дефицита, доступности лабораторной диагностики и экономическими факторами.

Большинство актуальных подходов к ведению согласуются в том, что для скрининга функции щитовидной железы необходима оценка уровня ТТГ и Т4св еще на этапе прегравидарной подготовки или в I триместре беременности, а при выявлении гипотиреоза для подтверждения или исключения его аутоиммунной природы гормональное обследование необходимо дополнить определением АТ-ТПО.

Как говорилось выше, во время беременности происходит гиперстимуляция щитовидной железы, в результате которой в норме на 30–50% возрастает продукция Т4 и снижается уровень ТТГ. Соответственно существующие референсные значения ТТГ (0,4–4 мЕд/л) не могут быть применены для беременных. В связи с этим с 2011 г. в нашей стране предлагалось использовать триместр-специфичные нормы ТТГ, предложенные Американской тиреоидологической ассоциацией (АТА): для I триместра это 0,1–2,5 мЕд/л, для II триместра – 0,2–3,0 мЕд/л, для III триместра – 0,3–3,0 мЕд/л [14]. Также следует учитывать тот факт, что уровень ХГЧ выше при многоплодной беременности, чем при одноплодной, следовательно, сдвиг в сторону понижения референсного интервала ТТГ в таких случаях более принципиален.

В 2017 г. АТА были пересмотрены данные о диапазонах ТТГ у беременных женщин без заболеваний щитовидной железы. Несмотря на то что смещение референсных диапазонов ТТГ в сторону понижения наблюдается практически во всех популяциях, степень этого снижения значительно варьируется между различными расовыми и этническими группами. Данные первоначальных исследований беременных в США и Европе сначала обусловили установление верхнего референсного предела ТТГ на уровне 2,5 мЕд/л в I триместре и 3,0 мЕд/л во II и III триместрах. Однако более поздние исследования с участием беременных женщин в Азии, Индии и Нидерландах продемонстрировали лишь незначительное снижение верхнего референсного значения ТТГ. В результате обновленные клинические рекомендации США по ведению пациенток с гипотиреозом во время беременности и послеродовом периоде выступали за использование, где это возможно, местных триместр-специфичных референсных диапазонов. При невозможности этого рекомендовалось придерживаться верхнего предела ТТГ на уровне около 4 мЕд/л для I триместра, поскольку он отражает среднее снижение содержания данного гормона примерно на 0,5 мЕд/л, которое происходит на ранних сроках беременности. Большое внимание уделялось уровню АТ-ТПО при субклинических повышениях ТТГ, от которого зависело решение вопроса о назначении заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Во II и III триместрах верхний предел уровня ТТГ может приближаться к значению, используемому для небеременных женщин [15].

В конце 2024 г. АТА представила проект обновленных клинических рекомендаций по гипотиреозу до и во время беременности. Подчеркивается, что только повышенный титр антител к ТПО на этапе планирования беременности не должен являться основанием для назначения ЗГТ, но будет служить показанием к активному динамическому наблюдению. При выявлении же СГ на данном этапе будет возможно как динамическое наблюдение, так и назначение ЗГТ при стойких изменениях. Интересно, что такие ранее

рассматриваемые факторы риска, как возраст старше 30 лет, наличие двух и более беременностей в анамнезе, а также морбидное ожирение более не будут являться поводами к рутинному тестированию тиреоидного статуса во время беременности в связи с тем, что они не показали своей должной предсказательной способности. В качестве показания к нему предлагается рассматривать наличие в анамнезе известных заболеваний щитовидной железы [16].

В руководстве Европейской ассоциации щитовидной железы 2021 г. по заболеваниям щитовидной железы 2021 г. по заболеваниям щитовидной железы до и во время вспомогательной репродукции также предлагается использовать показатель 4,0 мкМЕ/мл в качестве верхнего предела референсного диапазона ТТГ, если только местный (характерный для определенного региона) референсный интервал не имеет более высокого значения [17]. Однако следует отметить, что этот порог уровня ТТГ не относится к категориям женщин, уже получающих ЗГТ левотироксином, для которых целевой уровень ТТГ составляет <2,5 мкМЕ/л. Как и в других ситуациях, диагноз СГ при беременности устанавливается, когда ТТГ превышает верхнюю границу референсного диапазона, специфичного для срока гестации, но при этом свободный Т4 находится в пределах референсного интервала.

В последних российских клинических рекомендациях, утвержденных в 2024 г., в разделе «Диагностика и лечение гипотиреоза во время беременности» пороговое значение уровня ТТГ определено в 2,5 мЕд/л [18]. При содержании ТТГ 2,5 мЕд/л и выше, женщина должна быть направлена к эндокринологу для оценки необходимости назначения ЗГТ. С учетом того что ряд исследований ранее продемонстрировал больший риск нежелательных явлений у женщин с положительными АТ-ТПО относительно женщин с отрицательным АТ-ТПО, даже при идентичной функции щитовидной железы [19], отечественные рекомендации подчеркивают целесообразность определения этих антител в ряде случаев. Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с гипотиреозом, оценка АТ-ТПО в период беременности целесообразна при уровне ТТГ 2,5–10,0 мЕд/л, причем от их уровня в ряде случаев зависит тактика ведения [18]. Сохраняется неоднозначность в установлении универсального порога ТТГ, с которого следует начинать терапию левотироксином у беременных. Решение о необходимости назначения лечения, согласно российским клиническим рекомендациям, должно основываться как на определении функции щитовидной железы, так и измерении уровня АТ-ТПО.

В ряде случаев имеет место носительство антител к щитовидной железе при нормальном тиреоидном статусе. Так, установлено, что повышенный уровень АТ-ТПО обнаруживается у каждой шестой беременной женщины [20]. По некоторым данным, наличие АТ-ТПО у беременных с нормально функционирующей щитовидной железой было ассоциировано с несколькими осложнениями, в том числе

с выкидышем и преждевременными родами. Женщинам с эутиреозом, но с положительным результатом теста на АТ-ТПО следует измерять концентрацию ТТГ в сыворотке крови при подтверждении наступления беременности и далее каждые 4 нед. до середины беременности и как минимум один раз около 30-й недели гестации.

Подходы к лечению гипотиреоза во время беременности

Основным методом лечения гипотиреоза служит ЗГТ с применением препаратов, содержащих синтетический тироксин. Левотироксин натрия – основной препарат, используемый в настоящее время во всем мире для ЗГТ гипотиреоза и характеризующийся высокой клинической эффективностью, подтвержденным многолетним опытом применения, удовлетворительной биодоступностью, благоприятным профилем переносимости и удобством приема. Подбор дозировки осуществляется индивидуально в зависимости от возраста, веса пациента, тяжести заболевания, а также наличия сопутствующих сердечно-сосудистых и других заболеваний. При проведении ЗГТ гипотиреоза у больных моложе 55 лет в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела. При СГ левотироксин натрия назначается из расчета 0,9 мкг/кг веса. При подборе или после изменения дозы левотироксина натрия рекомендуется контроль уровня ТТГ через 6–8 нед., после достижения нормального уровня ТТГ не реже чем 1 раз в год.

Общепринятым считается назначение сразу полной заместительной дозы левотироксина натрия (расчетной на массу тела) пациентам молодого и среднего возраста, тогда как больным старшего возраста и лицам с сопутствующей кардиоваскулярной патологией рекомендуется начинать с небольших доз, с последующим их повышением под контролем ТТГ и гемодинамических показателей. Полная заместительная доза левотироксина натрия, на которой достигается нормализация уровня ТТГ, у пациентов старшего возраста обычно меньше, чем у молодых, что связано с возрастным снижением массы безжировой ткани. В соответствии с этим для пациентов старше 70–80 лет в качестве целевого можно рассматривать уровень ТТГ 4–6 мЕд/л. Однако рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению этого вопроса, не проводилось [18].

Во время беременности в соответствии с физиологически повышающейся потребностью в тиреоидных гормонах доза левотироксина натрия назначается из расчета 2,3 мкг/кг веса. При этом контроль эффективности терапии необходимо осуществлять каждый триместр и ориентироваться на соответствующие триместр-специфические целевые диапазоны ТТГ. При гипотиреозе, диагностированном в период беременности, женщине сразу необходимо

назначить полную заместительную дозу препарата. В ситуациях, когда женщина получала левотироксин натрия до беременности, сразу после ее наступления необходимо увеличить дозировку препарата на 20–30%, поскольку потребность в тиреоидных гормонах повышается уже примерно к 4–6-й неделе гестации [18].

В одном из исследований с участием женщин 18–45 лет, получавших левотироксин натрия, было подтверждено влияние неадекватной терапии (недостаточной дозы препарата) на перинатальные и акушерские исходы. Среди беременных, у которых выполнялось определение уровня ТТГ в I триместре, у 62,8% он превышал 2,5 мМЕ/л, а у 7,4% – 10 мМЕ/л. Установлено, что у женщин с содержанием ТТГ выше 2,5 мМЕ/л в I триместре наблюдался повышенный риск спонтанного прерывания беременности по сравнению с женщинами, имевшими уровень ТТГ в диапазоне 0,2–2,5 мМЕ/л ($p = 0,008$) после внесения поправок на возраст, паритет, наличие сопутствующего сахарного диабета и социальный класс. Риск спонтанного прерывания беременности был статистически значимо повышен у женщин с уровнями ТТГ 4,51–10 мЕд/л (ОШ 1,80; 95% ДИ: 1,03–3,14) и более 10 мЕд/л (ОШ 3,95; 95% ДИ: 1,87–8,37) [21]. Таким образом, для оптимизации исходов беременности важно качество контроля функции щитовидной железы во время беременности у женщин с гипотиреозом, а не назначение левотироксина натрия как такового.

На данный момент единого мнения в вопросе назначения ЗГТ беременным пациенткам с СГ не существует, однако большая часть профессиональных сообществ все же поддерживает эту необходимость. Систематический обзор и метаанализ 7 РКИ и 6 обсервационных исследований ($n = 7342$ беременности) показал, что лечение СГ (ТТГ 2,5–10,0 мкМЕ/мл) во время беременности с применением левотироксина натрия было ассоциировано со снижением риска выкидыша и неонатальной смерти [22]. При этом, однако, терапия левотироксином натрия не влияла на риск неблагоприятных перинатальных исходов (отслойки плаценты, послеродового кровотечения, преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов) или неонатальных исходов (низкий балл по шкале Апгар или низкие антропометрические индексы). Аналогичный метаанализ (6 исследований, $n = 7955$ беременностей), включивший только женщин с уровнем ТТГ 4,0–10,0 мкМЕ/мл, также выявил уменьшение риска выкидыша, преждевременных родов и гестационной гипертензии у женщин, получавших левотироксин натрия по поводу СГ [23].

Анализ клинических рекомендаций ведущих тиреоидологических сообществ показывает, что Европейское руководство от 2014 и 2021 гг. рекомендует назначение левотироксина натрия для лечения СГ, который развивается до или во время беременности [17, 24]. В гайдлайнах ATA 2017 г. рекомендуется

медикаментозное вмешательство во время беременности в следующих случаях: у женщин с положительным результатом АТ-ТПО и уровнем ТТГ выше референсного диапазона, специфичного для конкретного триместра; у АТ-отрицательных женщин с ТТГ >10 мЕд/л. Согласно этому руководству, терапия левотироксином натрия также может быть рассмотрена у женщин с положительными АТ-ТПО при ТТГ $>2,5$ мЕд/л, но ниже верхней границы референсного диапазона; для АТ-ТПО-отрицательных женщин с ТТГ между верхней границей референсного диапазона и 10 мЕд/л [15]. В свою очередь, в проекте гайдлайнов ATA 2024 года принимать решение о лечении гипотиреоза на основании уровня АТ-ТПО больше не рекомендуется, а вместо этого предлагается учитывать только уровень ТТГ и срок гестации. Так, во II и III триместрах ЗГТ следует назначать только при значении ТТГ более 10 мЕд/л, в то время как в I триместре медикаментозное лечение стоит рассмотреть и при СГ. Отдельно отмечается, что многие крупные исследования указывают на частую спонтанную нормализацию значений ТТГ у пациенток с его умеренным повышением[^] несмотря на отсутствие лечения [16]. Таким образом, одним из возможных вариантов ведения пациентов в некоторых клинических ситуациях будет контроль лабораторных показателей через 3 нед. без медикаментозной терапии.

Согласно действующим российским рекомендациям 2024 г. [17], терапия левотироксином натрия при СГ должна быть назначена в следующих ситуациях:

- женщинам с ТТГ >10 мЕд/л независимо от уровня АТ-ТПО;
- женщинам с положительными АТ-ТПО и ТТГ >4 мЕд/л и <10 мЕд/л.

Также терапия может быть рекомендована в двух случаях:

- АТ-ТПО-положительным женщинам с ТТГ $>2,5$ и <4 мЕд/л;
- АТ-ТПО-отрицательным женщинам с ТТГ $>4,0$ и <10 мЕд/л.

Схематическое изображение алгоритма решения вопроса о назначении ЗГТ левотироксином натрия при беременности в зависимости от уровня ТТГ (в соответствии с клиническими рекомендациями России 2024 г.) представлено на рисунке 4.

Новые возможности заместительной терапии гипотиреоза: жидккая форма левотироксина натрия

До недавнего времени лечение гипотиреоза проводилось только с помощью таблетированной формы левотироксина натрия. Однако в последние годы наблюдается растущий интерес к жидкой форме левотироксина, что обусловлено некоторыми ее преимуществами: это возможность приема непосредственно перед едой, в отличие от таблетированной

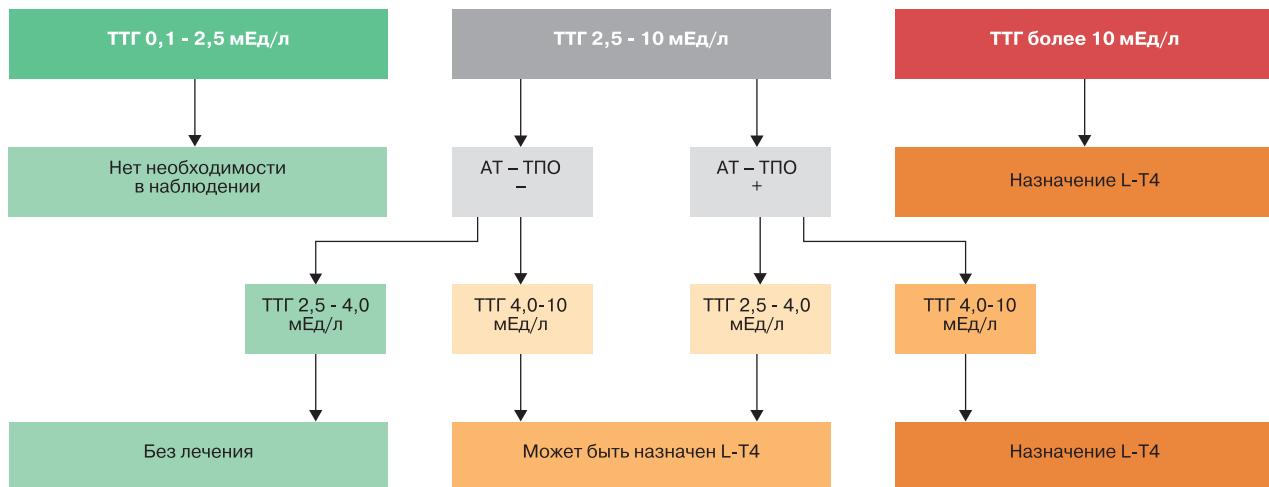


Рисунок 4. Тактика назначения заместительной гормональной терапии левотироксином натрия при беременности в зависимости от уровня тиреотропного гормона [17]. Примечание: ТТГ – тиреотропный гормон; АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе; L-T4 – левотироксин натрия.

формы, требующей периода ожидания 30–40 мин. [25], лучшая усвоемость, особенно при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с нарушением всасывания, отсутствие необходимости соблюдения 4-часового интервала при приеме препаратов, в состав которых входят кальция карбонат, железа сульфат.

Эффективность жидких рецептур левотироксина была оценена в двух метаанализах. Результаты первого из них свидетельствуют о том, что у пациентов, получающих терапию таблетированным левотироксином и не достигающих целевых значений ТТГ, наблюдается нормализация уровня ТТГ после их перевода на жидкую форму препарата при сохранении прежней дозировки [26]. Второй метаанализ показал, что жидкий левотироксин обладает большей эффективностью по сравнению с таблетированной формой как при заместительной, так и супрессивной терапии в случае наличия синдрома мальабсорбции [27].

Жидкая форма левотироксина представляет собой эффективную альтернативу традиционным таблетированным формам для ЗГТ гипотиреоза и в период беременности с учетом ряда ее потенциальных преимуществ, связанных с улучшением фармакокинетики и биодоступности лекарственного средства. Беременность часто сопровождается снижением моторики желудка и кишечника, а также изменением pH желудочного сока, что может негативно влиять на абсорбцию таблетированных препаратов. При этом жидкая форма левотироксина характеризуется более высокой скоростью и степенью абсорбции по сравнению с таблетками, что особенно важно в условиях физиологических изменений, происходящих в ЖКТ беременных. Кроме того, было продемонстрировано, что жидкая форма левотироксина может лучше контролировать показатели ТТГ в сыворотке крови по сравнению с таблетированной у беременных женщин с гипотиреозом [28]. Женщинам,

получающим оптимальную ЗГТ до беременности, при приеме таблетированной формы левотироксина требуется более частое увеличение дозы, чем при использовании жидкой формы. Также в одном из исследований перевод пациенток с таблеток на жидкую пероральную форму сопровождался нормализацией уровня ТТГ в сыворотке крови, тогда как обратный переход на таблетированную форму приводил к ухудшению уровня контроля этого гормона [29]. Кроме того, жидкая форма левотироксина может быть более удобной для пациенток, испытывающих трудности с глотанием таблеток, например, при токсикозе беременных.

Таким образом, жидккая форма левотироксина – удобный вариант ЗГТ гипотиреоза в период беременности, обладающий рядом потенциальных преимуществ, связанных с улучшением абсорбции, точностью дозировки и удобством применения. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения этих преимуществ и определения оптимальных стратегий применения жидкой формы препарата у беременных женщин.

Заключение

Эффективная компенсация гипотиреоза при беременности является критически важной задачей, поскольку оптимальный уровень тиреоидных гормонов оказывает значительное влияние как на здоровье матери, так и развитие плода. Ранняя диагностика существующей тиреоидной патологии позволяет осуществлять дальнейший мониторинг функции щитовидной железы и при необходимости корректировать ее лекарственными препаратами, а также снизить риски осложнений, таких как невынашивание беременности, преэклампсия и задержка развития плода. Важно, чтобы женщины с установленным диагнозом гипотиреоза или с предрасположенностью к этому заболеванию находились под тщательным наблюдением

эндокринолога и акушера-гинеколога на протяжении всей беременности. Регулярный мониторинг уровня тиреоидных гормонов и корректировка дозировки

левотироксина в зависимости от изменений в организме женщины выступают ключевыми аспектами успешного ведения беременности.

Литература/References

- Verma I, Sood R, Juneja S, Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int J Appl Basic Med Res.* 2012;2(1):17–19. doi: 10.4103/2229-516X.96795.
- Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):158–71. doi: 10.1038/s41574-021-00604-z.
- Puthyachirakal MA, Hopkins M, AlNatsheh T, Das A. Overview of thyroid disorders in pregnancy. *Matern Health Neonatal Perinatol.* 2025;11(1):9. doi: 10.1186/s40748-025-00208-9.
- Chen LM, Du WJ, Dai J, Zhang Q, Si GX, Yang H et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: A single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One.* 2014;9(10):e109364. doi: 10.1371/journal.pone.0109364.
- [Li H, Wang Y, Zheng J, Wang Y, Huang D, Liang L et al. Analysis on iodine nutritional status and thyroid function in pregnant women. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2012;41(4):532–35 (In Chinese)].
- Yap YW, Onyekwelu E, Alam U. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Med (Lond).* 2023;23(2):125–28. doi: 10.7861/clinmed.2023-0018.
- Yang Y, Guo T, Fu J, Kuang J, Wang Y, Zhang Y et al. Preconception thyrotropin levels and risk of adverse pregnancy outcomes in Chinese women aged 20 to 49 years. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e215723. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5723.
- Urgatz B, Poppe KG. Update on therapeutic use of levothyroxine for the management of hypothyroidism during pregnancy. *Endocr Connect.* 2024;13(3):e230420. doi: 10.1530/EC-23-0420.
- Kiran Z, Sheikh A, Humayun KN, Islam N. Neonatal outcomes and congenital anomalies in pregnancies affected by hypothyroidism. *Ann Med.* 2021;53(1):1560–68. doi: 10.1080/07853890.2021.1970798.
- Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, Li GHY et al. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dgaa555. doi: 10.1210/clinm/dgaa555.
- Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;113(3):587–600.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.
- Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(4):580–90. doi: 10.1089/thy.2015.0418.
- Tolosa FJK, Derakhshan A, Mannisto T, Bliddal S, Popova PV, Carty DM et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: A systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(4):243–52. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00007-9.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al.; American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cospnsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22(12):1200–35. doi: 10.1089/thy.2012.0205.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosio C et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
- Medscape. Update coming for thyroid disease in pregnancy guidelines. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/update-coming-thyroid-disease-pregnancy-guidelines-2024a1000kfm> (date of access – 25.06.2025).
- Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. *Eur Thyroid J.* 2021;9(6):281–95. doi: 10.1159/000512790.
- Клинические рекомендации. Гипотиреоз. Российская ассоциация эндокринологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2024. ID: 531_4. Доступ: https://cr.minszdrav.gov.ru/preview-cr/531_4 (дата обращения – 25.06.2025).
- Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: The generation R study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4382–90. doi: 10.1210/jc.2013-2855.
- De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(7):575–86. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30402-3.
- Taylor PN, Minasian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: A community-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3895–902. doi: 10.1210/jc.2014-1954.
- Bein M, Yu OHY, Grandi SM, Frati FYE, Kandil I, Filion KB. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):34. doi: 10.1186/s12902-021-00699-5.
- Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, Fan J. Pregnancy and neonatal outcomes with levothyroxine treatment in women with subclinical hypothyroidism based on new diagnostic criteria: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:797423. doi: 10.3389/fendo.2021.797423.
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76–94. doi: 10.1159/000362597.
- Pirola I, Gandossi E, Brancato D, Marini F, Cristiano A, Delbarba A et al. TSH evaluation in hypothyroid patients assuming liquid levothyroxine at breakfast or 30 min before breakfast. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(11):1301–6. doi: 10.1007/s40618-018-0867-3.
- Virili C, Giovanella L, Fallahi P, Antonelli A, Santaguida MG, Centanni M, Trimboli P. Levothyroxine therapy: Changes of TSH levels by switching patients from tablet to liquid formulation. A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:10. doi: 10.3389/fendo.2018.00010.
- Laurent I, Tang S, Astere M, Wang KR, Deng S, Xiao L et al. Liquid L-thyroxine versus tablet L-thyroxine in patients on L-thyroxine replacement or suppressive therapy: A meta-analysis. *Endocrine.* 2018;61(1):28–35. doi: 10.1007/s12020-018-1574-8.
- Cappelli C, Negro R, Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Castellano M. Levothyroxine liquid solution versus tablet form for replacement treatment in pregnant women. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(4):290–92. doi: 10.3109/09513590.2015.1113518
- Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. In patients with subclinical hypothyroidism while in therapy with tablet I-14, the liquid I-14 formulation is more effective in re-storing euthyroidism. *Endocr Pract.* 2017;23(2):170–74. doi: 10.4158/EP161545.OR.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

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

*Автор, ответственный за переписку: fati_2526@mail.ru

Рукопись получена 25.06.2025. Рецензия получена 29.07.2025. Принята к публикации 15.09.2025.

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

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

Tatyana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

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

*Corresponding author: fati_2526@mail.ru

Received: 25.06.2025. Revision Received: 29.07.2025. Accepted: 15.09.2025.



Рецидивирующая злокачественная феохромоцитома у пациента с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2а типа: клинический случай

Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш., Черная М.Е., Лискер А.В.,
Остроухова Е.Н., Орловская А.Д.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – редкая патология, включающая высокодифференцированные новообразования из клеток нейроэндокринной системы, которые обладают способностью секретировать биологически активные вещества. В 5% случаев развитие НЭО связано с наследственным синдромом множественных эндокринных неоплазий (МЭН). Цель статьи – демонстрация клинического случая пациента с синдромом МЭН 2а типа, особенностью которого является рецидивирующее течение злокачественной феохромоцитомы. Также приведена теоретическая справка на основании актуальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с нейроэндокринными образованиями.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, RET-мутация.

Для цитирования: Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш., Черная М.Е., Лискер А.В., Остроухова Е.Н., Орловская А.Д. Рецидивирующая злокачественная феохромоцитома у пациента с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2а типа: клинический случай. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(3): 104–109. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-12



Recurrent malignant pheochromocytoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 2a syndrome: A clinical case

Volkova A.R., Khalimov Yu.Sh., Chernaya M.E., Lisker A.V.,
Ostroukhova E.N., Orlovskaya A.D.

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Neuroendocrine tumors are a rare pathology that includes highly differentiated neoplasms from cells of the neuroendocrine system that have the ability to secrete biologically active substances. In 5% of cases, the development of neuroendocrine tumors is associated with the hereditary syndrome of multiple endocrine neoplasia (MEN). The purpose of the article is to demonstrate a clinical case of a patient with type 2a MEN syndrome. A feature of this clinical case is the recurrent course of malignant pheochromocytoma. A theoretical reference is also provided based on current clinical recommendations for the management of patients with neuroendocrine formations.

Key words: neuroendocrine tumors, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, RET mutation.

For citation: Volkova A.R., Khalimov Yu.Sh., Chernaya M.E., Lisker A.V., Ostroukhova E.N., Orlovskaya A.D. Recurrent malignant pheochromocytoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 2a syndrome: A clinical case. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 104–109. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-12

Актуальность

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, которые обладают биологически активными свойствами. По последним имеющимся данным (2019), заболеваемость нейроэндокринными новообразованиями в России составляет 5,19 на 100 тыс. населения [1]. НЭО различаются по злокачественному потенциалу и кли-

ническому течению заболевания и характеризуются более благоприятным прогнозом в отличие от других злокачественных опухолей. Среди всех случаев НЭО 95% приходится спорадические мутации. При этом 5% НЭО генетически детерминированы и связаны с наследственным синдромом множественных эндокринных неоплазий (МЭН). Синдромы МЭН 1 и 2 типа (МЭН 1 и МЭН 2) имеют аутосомно-доминантный тип наследования, однако мутация затрагивает толь-



Рисунок 1. Классификация синдрома множественных эндокринных неоплазий 2 типа (МЭН 2)

ко одну копию гена, поэтому частота их передачи составляет 50% [2].

Причиной МЭН 1 (синдрома Вермера) служит мутация в гене MEN-1, кодирующем специфический белок-супрессор опухолей менин. Для МЭН 1 типично наличие опухоли или гиперплазии паращитовидных желез (в 90% случаев), опухолей из островковых клеток поджелудочной железы (60%), аденомы передней доли гипофиза (40%).

При синдроме МЭН 2 выявляется точечная мутация RET-протоонкогена, который кодирует рецептор нейротропного фактора, относящийся к семейству рецепторов тирозинкиназ. Тирозинкиназы отвечают за внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивающие пролиферацию и дифференцировку клеток. МЭН 2 проявляется развитием медуллярного рака щитовидной железы (90% случаев) и феохромоцитомы (50%). Синдром МЭН 2 подразделяют на МЭН 2а и МЭН 2б. МЭН 2а (синдром Сиппля), помимо вышеуказанных опухолей, в 30% случаев включает аденому паращитовидных желез, и у 10–40% пациентов сочетается с болезнью Гиршпрunga и кожным лихеноидным амилоидозом. МЭН 2б (синдром Горлина) в 90% случаев сочетается с ганглионевромами слизистых оболочек, синдромом Марфана (рис. 1). МЭН 2а встречается в 15 раз чаще, чем МЭН 2б, и характеризуется лучшим прогнозом [3].

Диагностика НЭО заключается в определении уровней биохимических маркеров с учетом клинических подозрений (кальцитонина, катехоламинов, хромогранина А, раково-эмбрионального антигена (РЭА) и т.д.). Далее пациентам с синдромом МЭН рекомендовано выполнение позитронно-эмиссионной томографии – компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с конъюгатами рецепторов соматостатина для оценки рецепторного статуса и уточнения распространенности опухолевого процесса. При недоступности специфических радиофармпрепараторов рекомендуется ПЭТ-КТ с флуорезон-сиглюкозой [18F] [1].

Течение медуллярного рака щитовидной железы (ЩЖ) определяет прогноз пациента. Всем больным с этим диагнозом или семейным анамнезом медуллярного рака рекомендовано исследование мутации гена RET. Плановая диагностика синдрома МЭН предполагает возможность своевременного лечения, значимого улучшения прогноза.

Наблюдение родственников с доказанной RET-мутацией включает динамическую оценку уровня кальцитонина, РЭА. В настоящее время поврежденные кодоны RET-протоонкогена ранжируются по риску развития медуллярного рака ЩЖ. В соответствии с группой риска принимается решение о превентивном удалении ЩЖ в детском возрасте [4].

Описание клинического случая

Пациент С., 44 года, в 16-летнем возрасте впервые отметил у себя увеличение шеи в объеме, боль при глотании, болезненность при прикосновении. Была проведена паллиативная тотальная тиреоидэктомия с лимфодиссекцией шеи слева, по результатам гистологического исследования выявлен медуллярный рак ЩЖ – pT4N1bMx. Инициирована терапия левотироксином в полной заместительной дозе. В дальнейшем выполнялась радиоийодтерапия.

До 20 лет (2000) у эндокринолога и онколога С. не наблюдался.

В 2000 г. эндокринологом впервые было рекомендовано исключить синдром МЭН, проведена компьютерная томография органов брюшной полости (КТ ОБП), выявившая образование в правого надпочечника. Выполнена правосторонняя адреналэктомия, по результатам гистологического исследования верифицирована феохромоцитома. Клинические проявления феохромоцитомы на тот момент отсутствовали. По результатам генетического тестирования была обнаружена мутация в гене RET. Диагностирован синдром МЭН 2а.

В 2000–2020 гг. пациенту многократно делалось ультразвуковое исследование (УЗИ) ложа ЩЖ, оценивался в динамике уровень кальцитонина. Неоднократно проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия лимфатических узлов с последующими лимфодиссекциями по поводу регионарных очагов медуллярного рака (5 оперативных вмешательств). В 2000–2013 выполнялась регулярная оценка уровня свободных метанефринов в моче, показатели которых находились в референсном диапазоне.

В 2013 г. С. стал отмечать эпизоды повышения артериального давления до 200/100 мм рт. ст. По данным КТ ОБП было выявлено образование левого надпочечника с прорастанием капсулы, в связи с чем пациент

подвергся адреналэктомии. Данные гистологического заключения: злокачественная феохромоцитома. В ходе предоперационного обследования также было выполнено КТ органов грудной клетки (ОГК), обнаружено образование в левом легком. Проведена атипичная резекция 9 сегмента левого легкого, установлены гистологические признаки саркоидоза. Данных в пользу вторичных очагов по результатам КТ ОГК получено не было. Другие исследования с целью поиска отдаленного метастазирования феохромоцитомы и медуллярного рака не выполнялись. С учетом проведенной двусторонней адреналэктомии пациенту была инициирована заместительная гормональная терапия глюкокортикоидами и минералкортикоидами.

В 2013–2020 гг. уровень метанефринов у С. не оценивался в связи с отсутствием рекомендаций от лечащих врачей.

В 2020 г. при плановом обследовании у пациента было отмечено повышение уровня кальцитонина до 1100 пг/мл, после чего ему впервые выполнили ПЭТ-КТ всего тела с галием: обнаружены образование в ложе ЩЖ 8×6 мм, в левой надключичной области – образование $28 \times 20 \times 32$ мм, в правой подключичной области – лимфатические узлы до 6 мм, паракавально на уровне ложа правой почки – округлое образование 29×25 мм, на этом же уровне аортокавально – два лимфоузла 23×21 мм, в дужке правого L3 позвонка – 8 мм, в крыше левой вертлужной впадины – 7 мм.

В ноябре 2020 г. пациента госпитализировали в хирургическое отделение № 3 Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. академика И.П. Павлова для оперативного вмешательства. Проведена пункция надключичных и предгортанного лимфатических узлов со смытом на кальцитонин: во всех случаях наблюдалась цитологическая картина метастазов медуллярной карциномы. При исследовании пунката из ложа ЩЖ, выполненного трижды, повышения уровня кальцитонина в нем не наблюдалось (неоднородная бесклеточная субстанция без признаков злокачественности, образование расценено как рубцовая ткань). При попытке оперативного удаления метастатического надключичного лимфоузла слева интраоперационно выявлено прорастание опухолью подключичной артерии и вены. С учетом распространенного онкологического процесса от реконструктивно-пластических операций было решено воздержаться, в связи с чем пациент направлен на системную консервативную терапию (вандетаниб в форме таблеток).

Также в 2020 г. впервые за долгое время у С. был оценен уровень катехоламинов, установлено значительное повышение свободных метанефринов и норметанефринов. Кризового течения артериальной гипертензии пациент не отмечал. Данные КТ ОБП: справа в ложе удаленного надпочечника определяется объемное образование с четкими ровными контурами, неравномерным накоплением контрастного препа-

рата, размерами $33 \times 31 \times 25$ мм (вероятно, рецидив феохромоцитомы).

В 2021 г. в отделении хирургии № 3 ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова пациенту было произведено лапароскопическое удаление образования. Гистологическое заключение: структуры феохромоцитомы, окруженной псевдокапсулой, без признаков инвазии в окружающие ткани. В ходе оперативного лечения проведена лимфодиссекция паракавального лимфоузла. Гистологически: структуры феохромоцитомы.

В мае 2021 г. выполнено ПЭТ-КТ с 18F -ФДГ: участки накопления радиофармпрепарата соответствовали результатам ПЭТ-КТ всего тела с галием, с регрессом паракавального узла.

В июне 2021 г. инициирована таргетная терапия вандетанибом (таблетки 300 мг/сут.) – препаратом из группы ингибиторов протеинкиназ. Механизм его действия основан на блоке ферментов, участвующих в росте опухоли (протоонкогена RET, рецепторов факторов роста эндотелии сосудов, эпидермального фактора роста). Вандетаниб показан для лечения нерезекtableного местнораспространенного или метастатического медуллярного рака ЩЖ [7].

В сентябре 2021 г. пациенту было повторно выполнено ПЭТ-КТ всего тела с 18F -ФДГ для оценки эффективности таргетной терапии: обнаружено снижение метаболической активности образований надключичной области слева, забрюшинных лимфоузлов справа с уменьшением их в размерах. Сохранялся участок разряжения костной ткани в L3-позвонке справа с повышенным уровнем накоплением радиофармпрепарата. В декабре 2021 г. вновь была проведена ПЭТ-КТ с 18F -ФДГ: без отрицательной динамики.

На фоне таргетной терапии вандетанибом наблюдалось значимое снижение в динамике уровней биологически активных веществ с мая по декабрь 2021 г.: РЭА – с 48,52 до 27,89 нг/мл (0–5); адренокортикотропный гормон (АКТГ) – с 901,0 до 499 пг/мл (7,2–63,6); кальцитонин – с 1364,0 до 524 пг/мл (7,2–63,6). Повышения уровня свободных катехоламинов суточной мочи выявлено не было.

Пациент находился на плановом стационарном лечении в отделении эндокринологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова в январе 2022 г. В ходе обследования данных в пользу рецидива получено не было, представление прежнее. Впервые выявлено удлинение корригированного QT-интервала (до 489 мс в течение 4,5 ч), появились жалобы на диарею. С. был проконсультирован эндокринным хирургом, д.м.н., профессором кафедры онкологии ФПО, заведующей отделением хирургической эндокринологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова М.Е. Борисковой. Рекомендована замена таргетной терапии, однако в связи с отсутствием групповых аналогов вандетаниба, отпускаемых по программе льготного обеспечения, терапия и тактика ведения в итоге были оставлены без изменений.

После выписки пациент регулярно наблюдался в онкологическом диспансере по месту жительства, лабораторные показатели на фоне постоянной терапии без динамики. В 2023 г. по месту жительства пациенту в связи с повышением уровня пролактина до 919 мкЕ/мл (без клинических проявлений) была инициирована терапия агонистами дофамина, с положительным эффектом согласно лабораторным данным. В июне 2023 г. выполнено ПЭТ-КТ всего тела с галием DOTA-TATE: картина без существенной динамики.

В октябре 2023 г. С. был **планово госпитализирован** в отделение эндокринологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова.

На момент поступления пациент предъявлял жалобы на осиплость голоса, поперхивание при глотании, гиперпигментацию складок кожи, общую слабость. Также выявлены жалобы на онемение, парестезии верхних конечностей, онемение передней брюшной стенки.

При обследовании: уровень скорректированного кальция – 1,79 ммоль/л, парагормона – 35,1 пг/мл (12–88), фосфора неорганического – 1,5 ммоль/л, витамина 25-(ОН)-D – 22 нг/мл, магния – 0,76 ммоль/л.

Пациенту была разъяснена необходимость постоянного приема препаратов кальция, скорректирована терапия (инициирован прием хелатной формы кальция, колекальциферола в насыщающей дозе), на фоне чего наблюдалась положительная клиническая и лабораторная динамика.

Учитывая жалобы пациента на диарею до 4 раз/сут., осуществлялся поиск ее причин: данных в пользу эндокринной дисфункции поджелудочной железы, инфекционной патологии получено не было. Жалобы на диарею у пациента хронологически оказались связанны с началом приема таблеток вандетаниба и расценены как побочный эффект таргетной терапии. Начата симптоматическая терапия препаратами диосмектита октаэдрического с положительным клиническим эффектом.

В ходе госпитализации у С. стабильно выявлялись повышенные уровни АКТГ (519 пг/мл), РЭА (27,8 нг/мл), кальцитонина (363 пг/мл). Уровни хромогранина А, NSE в пределах референсных значений. Тропные гормоны гипофиза без отклонений.

Данные магнитно-резонансной томографии хиазмально-сellarной области: минимальная неоднородность аденогипофиза, без динамики.

Уровень пролактина на терапии агонистами дофамина в референсном диапазоне.

УЗИ грудных желез: без патологии.

Было принято решение об отмене терапии бромкриптина (в таблетках).

Данные суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ-ЭКГ): удлинение корректированного QT-интервала до 493 мс в течение 7 ч 22 мин., отрицательная динамика в течение 1 года, однако клинически значимых нарушений ритма не зафиксировано.

Пациент был обсужден со специалистами кардиологами-аритмологами, рекомендованы наблюдение, оценка СМ-ЭКГ в динамике.

Данные выполненной эхокардиографии: фракция выброса (Simpson) 67%. Концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ. Начальные склеродегенеративные изменения аорты и клапанов.

С. был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями к амбулаторному наблюдению.

Из анамнеза жизни известно, что пациент является вторым младшим ребенком в семье, родился весом 5 кг, рос и развивался соответственно возрасту, имеет двух детей.

Семейный анамнез: выявлена аналогичная мутация в гене *RET* у сына, брата и племянника. У дочери С. данная мутация не обнаружена (рис. 2). Сыну и племяннику пациента была проведена превентивная тиреоидэктомия в детстве. У брата выполнена тиреоидэктомия по поводу медуллярного рака щитовидной железы, адреналэктомия по поводу феохромоцитомы. Отцу пациента генетическое исследование не проводилось, однако известно, что он был подвергнут тиреоидэктомии по поводу медуллярного рака щитовидной железы. Смерть отца наступила в возрасте 50 лет от злокачественного течения феохромоцитомы.

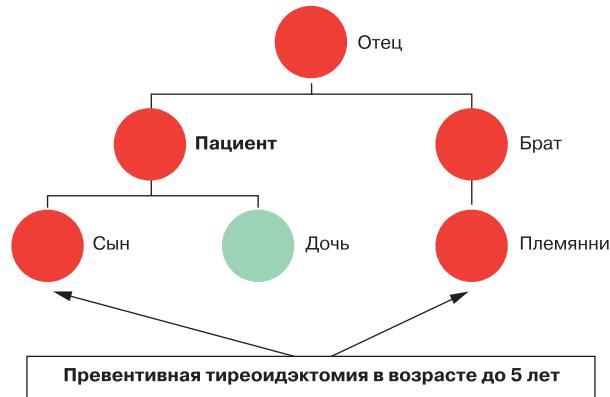


Рисунок 2. Схема подтвержденных мутаций гена *RET* в семье наблюдавшегося пациента (красный цвет)

Объективный статус пациента: индекс массы тела 27,8 кг/м². Наблюдается отечность левой половины лица, асимметрия лица (осложнение неоднократных лимфодиссекций в области шеи). Определяется пигментация лица, шеи, спины, более выраженная в естественных кожных складках (вероятная причина – стабильно высокий уровень АКТГ на фоне паранеопластического синдрома и первичная надпочечниковая недостаточность). Угревая сыпь в области лица, шеи, грудной клетки, спины (вероятная причина – побочный эффект таргетной терапии).

Перенесенные пациентом операции:

- 1982 г. (в возрасте 3 лет) – правосторонняя нефрэктомия по поводу прогрессирующего гидронефроза с утратой функции почки (медицинской документации не предоставлено);

- 1996 г. – тотальная тиреоидэктомия, футлярно-фасциальная диссекция слева;
- 2000 г. – адреналэктомия справа;
- 2003 г. – селективная лимфаденэктомия;
- 2007 г. – футлярно-фасциальная диссекция справа;
- 2010 г. – селективная лимфаденэктомия;
- 2013 г. – адреналэктомия слева;
- 2014 г. – удаление метастаза медуллярного рака с резекцией мышечного слоя пищевода, бреющая резекция трахеи, резекция левого возвратного гортанного нерва, перстневидного и щитовидного хрящей;
- 2019 г. – шейная селективная лимфодиссекция слева;
- 2019 г. – операция реконструкции передней крестообразной связки левого колена по причине травмы;
- 2021 г. – лапароскопическое удаление рецидива феохромоцитомы справа. Удаление метастаза феохромоцитомы в области паракавального лимфоузла.

Основной диагноз: синдром МЭН 2а. Медуллярный рак ЩЖ T4aN1bM1. Тотальная тиреоидэктомия от 1996 г. Правосторонняя адреналэктомия от 2000 г., левосторонняя адреналэктомия от 2013 г. по поводу феохромоцитомы. Рецидив феохромоцитомы справа, лапароскопическое удаление от 2021 г. Неверифицированные mts в аортокавальные лимфатические узлы, правую дужку L3 позвонка, крышу левой вертлужной впадины. Таргетная терапия (вандетаниб с 06.2021 г.).

Фоновые заболевания: недостаточность витамина D. Артериальная гипертензия 1 ст. Нефрэктомия справа по поводу гидронефроза от 1982 г. Единственная левая почка. Вторичный пиелонефрит единственной левой почки, вне обострения. Хроническая болезнь почек С1А1.

Осложнения основного заболевания: послеоперационный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Послеоперационный гипопаратиреоз, гипокальциемия, медикаментозная субкомпенсация. Послеоперационный паралич левой голосовой складки. Послеоперационная недостаточность коры надпочечников, медикаментозная компенсация. Удлинение корректированного QT-интервала.

Сопутствующие заболевания: недостаточность кардии. Хронический гастрит, вне обострения. Хронический калькулезный холецистит, вне обострения. Оперативная реконструкции передней крестообразной связки левого колена от 2019 г. OU: синдром «сухого глаза». Начальная осложненная катаракта.

Обсуждение

В представленном клиническом случае отображен анамнез пациента с синдромом МЭН 2а в течении 28 лет. В ходе ретроспективного анализа были выявлены следующие трудности диагностического поиска и лечения.

1. Поставлена под сомнение целесообразность применения радиоийодтерапии по поводу медуллярного

рака ЩЖ. Известно, что этот метод лечения эффективен только при опухолях из фолликулярных клеток ЩЖ, сохраняющих присущие им признаки дифференцировки [6].

2. Известно, что злокачественность феохромоцитомы определяют не по обычным морфологическим и иммуногистохимическим критериям, а по наличию метастазов в нехромаффинной ткани [5]. Феохромоцитома в составе синдрома МЭН 2 крайне редко имеет злокачественный потенциал, однако в описанном случае обнаружен метастаз феохромоцитомы в области паракавального лимфоузла. Также остались неверифицированные метастазы в аортокавальные лимфатические узлы, правую дужку L3 позвонка, крышу левой вертлужной впадины.
3. После оперативного лечения феохромоцитомы рекомендована ежегодная оценка уровня метанефринов в целях диагностики возможного местного рецидива, метастатического поражения, появления новой опухоли, а также проведение топической диагностики 1 раз в 2–3 года [5]. В данном случае исследование уровня катехоламинов после двусторонней адреналэктомии не проводилось в течение 7 лет, хотя диагноз злокачественной феохромоцитомы был подтвержден. При возобновлении мониторирования уровня катехоламинов в 2020 г. был установлен рецидив феохромоцитомы в ложе удаленного правого надпочечника без клинических проявлений.
4. Известно, что с целью поиска отдаленных очагов НЭО рекомендовано выполнение ПЭТ-КТ с конъюгатами рецепторов соматостатина [1]. Данное исследование было сделано пациенту впервые только через 25 лет после постановки диагноза. Позднее проведение ПЭТ-КТ для оценки распространенности онкологического процесса значительно увеличило время до начала таргетной терапии.
5. Повышение уровня кальцитонина и РЭА при наличии документированных метастазов служит основанием для назначения системной терапии [4]. В приведенном случае был нарушен порядок лечения, требовалась более ранняя инициация таргетной терапии. Пациент перенес множество хирургических вмешательств по удалению регионарных очагов до выполнения ПЭТ-КТ и выявления отдаленных метастазов. При своевременной ПЭТ-КТ можно было бы избежать многих оперативных вмешательств и послеоперационных осложнений.

Заключение

НЭО – редкая патология, имеющая разнообразные клинические проявления, что значительно затрудняет диагностический поиск. Подход к обследованию, лечению и динамическому наблюдению пациентов с нейроэндокринными образованиями отличается от такового

в случае опухолей других локализаций. Часто он основан на определении специфических биохимических маркеров, генетическом тестировании и топической диагностике с использованием ПЭТ-КТ с конъюгатами

рецепторов соматостатина. В связи с этими особенностями важно своевременно установить диагноз и выбрать верную тактику лечения в специализированном учреждении.

Литература/References

- Нейроэндокринные опухоли (взрослые). Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» Общественная организация «Российская Ассоциация Эндокринологов» 2025 год. URL https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/610_2
- Эндокринология. Учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. профессора Н.В. Ворохобиной. С-Пб.: СпецЛит. 2019; 831 с. ISBN: 978-5-299-00975-0.
- Yasir M, Mulji NJ, Kasi A. Multiple endocrine neoplasias type 2. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30085596.
- Медулярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. «Ассоциация онкологов России», «Ассоциация эндокринных хирургов» 2024 год. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/332_2
- Феохромоцитома/параганглиома. Клинические рекомендации. Общественная организация «Российская Ассоциация Эндокринологов» 2016 г. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/klinicheskie_rekomendacii_feohromocitoma-paraganglioma.pdf
- Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи», «Ассоциация эндокринных хирургов». Общественная организация «Российская Ассоциация Эндокринологов» 2024 год. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/329_2
- Мудунов А.М., Альмов Ю.В., Романов И.С., Подвяжников С.О., Игнатова А.В. Эффективность вандетаниба в лечении медулярного рака щитовидной железы: обзор литературы и клинический случай. Опухоли головы и шеи 2019;9(3):38-48. doi: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-38-48.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Волкова Анна Ральфовна – д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5189-9365, e-mail: volkovaa@mail.ru

Халимов Юрий Шавкатович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, главный эндокринолог Министерства обороны РФ, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0002-7755-7275; e-mail: yushkha@gmail.com

Черная Мария Евгеньевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6567-6990; e-mail: mashaeatworld@gmail.com

Лискер Анна Владимировна – заведующий эндокринологическим отделением ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4295-1202; e-mail: a.lisker@mail.ru

Остроухова Елена Николаевна – к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6542-7959; e-mail: elenikos9@gmail.com

***Орловская Анастасия Дмитриевна** – врач-эндокринолог клиники Научно-клинического центра эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-2574-6418; e-mail: nastyeagle@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку: nastyeagle@yandex.ru

Рукопись получена 27.05.2025. Рецензия получена 31.07.2025 Принята к публикации 15.08.2025.

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

Anna R. Volkova – D. Sci (Med), Professor of the Department of faculty therapy with a course in endocrinology, Cardiology with the clinic named after academician G. F. Lang, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-5189-9365; e-mail: volkovaa@mail.ru

Yuri Sh. Khalimov – D. Sci (Med), Professor, Head of the Department of faculty therapy with a course in endocrinology, cardiology with the clinic named after academician G. F. Lang, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia; Chief Endocrinologist of the Health Committee of the Government of Saint Petersburg; Chief Endocrinologist of the Ministry of Defence of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7755-7275; e-mail: yushkha@gmail.com

Maria E. Chernaya – C. Sci (Med), Assistant at the Department of faculty therapy with a course in endocrinology, cardiology with the clinic named after academician G. F. Lang, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-6567-6990; e-mail: mashaeatworld@gmail.com

Anna V. Lisker – head of the Endocrinology Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4295-1202; e-mail: a.lisker@mail.ru

Elena N. Ostroukhova – C. Sci (Med), Associate Professor of Department of faculty therapy with a course in endocrinology, cardiology with the clinic named after academician G. F. Lang, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-6542-7959; e-mail: elenikos9@gmail.com

***Anastasiya D. Orlovskaya** – Endocrinologist at the Clinic of the Scientific and Clinical Center of Endocrinology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-2574-6418; e-mail: nastyeagle@yandex.ru

*Corresponding author: nastyeagle@yandex.ru

Received: 27.05.2025. Revision Received: 31.07.2025. Accepted: 15.08.2025.

Пациент с сахарным диабетом на фоне хронического панкреатита: некоторые особенности диагностики и лечения

**Луговая Л.А.¹, Занозина О.В.^{1, 2}, Некрасова Т.А.¹,
Большова У.Р.¹, Алексеев Е.А.¹**

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», г. Нижний Новгород

В статье приведен случай диагностики и ведения пациента с сахарным диабетом, ассоциированным с патологией экзокринной части поджелудочной железы (СДсЭЧПЖ). Анамнез заболевания у наблюдавшегося больного был 19 лет, причиной СД явился длительно персистирующий (более 25 лет) хронический панкреатит (ХП). На момент госпитализации уровень С-пептида у пациента равнялся 0,34 нг/мл. Наличие экзокринной недостаточности было подтверждено исследованием фекальной эластазы-1, которая составила 10,86 мкг/г. Ультразвуковое исследование брюшной полости не выявило специфических изменений поджелудочной железы (ПЖ), характерных для ХП, тогда как по данным магнитно-резонансной томографии определялись кисты в области хвоста ПЖ. Данная находка указывает на низкую информативность УЗИ в диагностике ХП, выступающего одной из причин развития СД. Пациент длительное время получал заместительную терапию ферментами (ЗФТ) в дозе 10 000 ЕД липазы на прием пищи и не предъявлял жалоб экзокринной недостаточности. Для компенсации углеводного обмена использовалась базис-болосная терапия инсулином. При проведении непрерывного мониторинга гликемии с помощью системы FreeStyle Libre 2 средний уровень гликемии составил 9 ммоль/л, вариабельность гликемии – 23,6 % (должный уровень – менее 36%), эпизодов гипогликемии не отмечалось. Представленное наблюдение подчеркивает невозможность широкого использования УЗИ в диагностике СДсЭЧПЖ. Пациентам с СДсЭЧПЖ необходимо назначение не только гипогликемической терапии, но и ЗФТ для устранения экзокринной недостаточности и профилактики гипогликемий. Использование современных методик гликемического контроля позволяет улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, экзокринная патология, хронический панкреатит, непрерывный мониторинг глюкозы.

Для цитирования: Луговая Л.А., Занозина О.В., Некрасова Т.А., Большова У.Р., Алексеев Е.А. Пациент с сахарным диабетом на фоне хронического панкреатита: некоторые особенности диагностики и лечения. FOCUS Эндокринология. 2025;6(3):110–116. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-13



Patient with diabetes mellitus in the context of chronic pancreatitis: Some features of diagnosis and treatment

**Lugovaya L.A.¹, Zanozina O.V.^{1, 2}, Nekrasova T.A.¹,
Bolshova U.R.¹, Alekseev E.A.¹**

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

The article presents a case of diagnosis and management of a patient with diabetes mellitus (DM) associated with pathology of the exocrine pancreas (DEP). The patient had a 19-year history of DEP. The cause of diabetes in this patient was a long-standing (over 25 years) chronic pancreatitis (CP). At the time of hospitalization, the patient's C-peptide level was 0.34 ng/mL. The presence of exocrine pancreatic insufficiency was confirmed by fecal elastase-1 testing, which showed a value of 10.86 μg/g. Abdominal ultrasound (US) did not reveal specific pancreatic changes typical for CP, whereas magnetic resonance imaging detected cysts in the tail region of the pancreas. This finding highlights the low sensitivity of US for diagnosing CP, which is one of the causes of diabetes. The patient had been on long-term pancreatic enzyme replacement therapy at a dose of 10,000 units of lipase per meal and reported no complaints of exocrine insufficiency. Basal-bolus insulin therapy was used to compensate for carbohydrate metabolism disturbances. Continuous glucose monitoring with the FreeStyle Libre 2 system showed an average glucose level of 9 mmol/L, a glycemic variability of 23.6%, and no episodes of hypoglycemia were recorded. This observation emphasizes the limited utility of US in diagnosing DEP. Patients with DEP require not only hypoglycemic therapy but also enzyme replacement therapy to eliminate symptoms of exocrine pancreatic insufficiency and prevent hypoglycemia. The use of modern methods of glycemic control allows improving patients' quality of life and enhancing the effectiveness of treatment.

Key words: diabetes mellitus, exocrine pathology, chronic pancreatitis, continuous glucose monitoring.

For citation: Lugovaya L.A., Zanozina O.V., Nekrasova T.A., Bolshova U.R., Alekseev E.A. Patient with diabetes mellitus in the context of chronic pancreatitis: Some features of diagnosis and treatment. FOCUS Endocrinology. 2025;6(3):110–116. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-13

Актуальность

Сахарный диабет, ассоциированный с патологией экзокринной части поджелудочной железы (СДсЭЧПЖ), может иметь различные предрасполагающие причины. Одна из наиболее частых среди них – панкреатит. По некоторым данным, частота возникновения СДсЭЧПЖ у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) в среднем составляет $\approx 30\%$, а после перенесенного приступа острого панкреатита (ОП) $\approx 20\%$ случаев [1].

Среди больных диабетом СДсЭЧПЖ занимает третье место по частоте встречаемости, уступая лишь сахарному диабету 2 и 1 типа (СД2 и СД1): в общей сложности на него приходится до 10% всех случаев хронической гипергликемии. При этом ряд авторов не исключает, что его реальная распространенность может превышать аналогичные показатели СД1 при условии корректного и тщательного подхода к диагностике СДсЭЧПЖ среди взрослого населения [2].

Следует отметить, что диагностика СДсЭЧПЖ достаточно сложна, затратна, а потому иногда затруднительна в условиях реальной врачебной практики. Кроме того, возможны дополнительные диагностические сложности в связи со значительным сходством его клинической картины как с СД1, так и СД2 (в зависимости от степени прогрессирования заболевания и выраженности потери инсулин-продуцирующей функции). Как следствие, развитие диабета у таких пациентов зачастую трактуется и кодируется как дебют СД1 либо СД2.

Диагностика СДсЭЧПЖ начинается со сбора анамнеза на предмет наличия экзокринной патологии поджелудочной железы (ПЖ). Если пациент ранее подвергся резекции ПЖ, диагноз становится более очевидным. Также не составляет больших проблем заподозрить СДсЭЧПЖ, если в анамнезе имеет место ОП, сопровождавшийся госпитализацией, и особенно панкреонекроз. В то же время ХП как причина развития СД выявляется не всегда, что зачастую ведет к некорректному лечению, а именно отсутствию заместительной ферментной терапии (ЗФТ), необходимой таким пациентам для коррекции признаков экзокринной недостаточности в виде жидкого стула, потери веса, анемии, гипоальбуминемии, гиповитаминоза, а при прогрессировании ХП – еще и остеопороза [3]. Кроме того, рядом исследований доказан факт тесной связи экзо- и эндокринной функции ПЖ [4]; существует мнение, что недостаточная компенсация экзокринной недостаточности сопряжена с худшей компенсацией углеводного обмена [9].

В настоящее время для верификации СДсЭЧПЖ используются следующие «большие» критерии.

- Подтверждение экзокринной недостаточности ПЖ (по данным оценки значений моноклональной ФЭ-1).
- Выявление патологии ПЖ визуализирующими методами (эндосонография панкреатобилиарной

зоны, магнитно-резонансная холангиопанкреатография или компьютерная томография).

- Подтверждение отсутствия маркеров аутоиммунного процесса, ассоциированного с СД1.

Обращает на себя внимание важность высокотехнологичных визуализирующих методов диагностики экзокринной патологии прежде всего в плане выявления хронического панкреатита, в случае которого (особенно на ранних стадиях) проведение рутинного ультразвукового исследования (УЗИ) считается неинформативным [5]. Бесспорен тот факт, что высокотехнологичные методы визуализации экзокринной патологии ПЖ зачастую инвазивны и дорогостоящи, тогда как выполнение УЗИ дешевле и проще. Однако в большинстве случаев УЗИ не дает возможности своевременно и корректно поставить диагноз и не является методом выбора при визуализирующей диагностике.

СДсЭЧПЖ имеет свои клинические особенности, включая лабильность течения. Ввиду прогрессирования ХП, а соответственно и фиброзирующих процессов в ПЖ, захватывающих все морфологические структуры островка, происходит потеря не только инсулин-продуцирующих клеток, но и альфа-клеток с утратой такого важного компенсаторного механизма, как продукция глюкагона. Соответственно специфическим является и процесс подбора терапии при СДсЭЧПЖ, с целью которого все шире применяется исследование уровня С-пептида, как базального, так и стимулированного [6]. Для своевременной диагностики гипогликемий и достижения лучшего гликемического контроля у этой категории пациентов рекомендуется более активное использование непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ).

В приведенном ниже клиническом наблюдении рассматривается случай СД на фоне ХП, анализ которого подчеркивает необходимость применения более точных методов визуализации для постановки диагноза СДсЭЧПЖ.

Описание клинического случая

Пациент Л., 59 лет, был госпитализирован в эндокринологическое отделение стационара г. Нижнего Новгорода.

Данные анамнеза: стаж СД у пациента на момент поступления составлял 19 лет. При детальном расспросе было установлено, что Л. более 24 лет страдает ХП и длительное время отмечал характерные для этой патологии боли в левом подреберье, сопровождающиеся тошнотой. Также в анамнезе имелись указания на продолжительное злоупотребление алкоголем, но в последние 5 лет больной полностью отказался от его приема. Не курит. Диету, направленную на снижение потребления легкоусвояемых углеводов, а также продуктов, вызывающих обострение ХП, соблюдает. В последние годы Л. не предъявлял жалоб на такие симптомы обострения ХП, как выраженная абдоминальная боль, тошнота, рвота, жидкий стул.

Из сопутствующих заболеваний у пациента имелись ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хронический эрозивный гастрит, аденома предстательной железы. В рамках терапии СД на момент госпитализации Л. получал базис-бюллюсную терапию инсулином – инсулин аспарт в среднем по 3–4 ЕД перед основными приемами пищи и инсулин гларгин 22 ЕД перед сном. Контроль глюкозы крови дома осуществлял, однако целевых показателей уровень гликемии не достигал.

Пациенту было проведено комплексное обследование.

В таблице 1 представлены результаты *лабораторных исследований*, проведенных у пациента на момент его госпитализации. Обращал на себя внимание высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), достигавший 10,9 г/л. При этом уровень креатинина крови составил 81,3 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по CKD EPI – 91 мл/мин./1,73 м². Общий ана-

лиз мочи – без патологии. В общем и биохимическом анализах крови уровни гемоглобина, общего белка, альбумина крови оставались в пределах референсных значений (см. табл. 1).

Осмотр офтальмолога с исследованием глазного дна не выявил диабетических изменений. По *данным электронейромиографии* наблюдалась признаки вегетативно-сенсорной полинейропатии нижних конечностей по смешанному типу. *При ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей* выраженные гемодинамически значимые нарушения кровотока обнаружены не были.

Для оценки экзокринной функции ПЖ было выполнено *исследование ФЭ-1*, уровень которой оказался значительно снижен и не превышал 10,86 мкг/г: такой показатель соответствовал тяжелой степени панкреатической недостаточности. При этом пациент на протяжении длительного времени принимал ЗФТ в дозе 10 000 ЕД липазы на прием пищи.

Таблица 1. Некоторые данные лабораторных исследований наблюдавшегося пациента при поступлении в стационар

Показатель	Значение	Референсный интервал
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	6	1–10
Гемоглобин, г/л	158	120–175
С-реактивный белок, мг/л	0,3	<5
Глюкоза крови, ммоль/л	14,18	4,1–5,9
Гликированный гемоглобин, %	10,9	4,0–6,0
С-пептид, нг/мл	0,34	0,78–5,19
Креатинин, мкмоль/л	81,3	0–120
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин./1,73 м ²	90,75	90–130
Общий холестерин, ммоль/л	4,00	0–5,2
ЛПНП, ммоль/л	2,26	0,00–4,1
ЛПВП, ммоль/л	1,01	1,03–1,55
Триглицериды, ммоль/л	1,86	0,4–2,3
Белок крови, г/л	76,3	66–85
Альбумин крови, г/л	47,15	35–50
Амилаза, Ед/л	21,1	28–100
Билирубин общий, мкмоль/л	10,2	1,7–20
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,2	0–5,1
Непрямой билирубин, мкмоль/л	7	<17
АЛТ, Ед/л	26,49	0–45
АСТ, Ед/л	20,09	0–45
Щелочная фосфатаза, Ед/л	113,4	45–132
Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед/л	11,88	11,0–50,0
Фекальная эластаза-1, мкг/г	10,86	>200
Глюкоза в общем анализе мочи, ммоль/л	1,7	0,8
Кетоны в общем анализе мочи, ммоль/л	0	0
Белок в общем анализе мочи, г/л	0	До 0,033
Анализ на микроальбуминурию, мг/сут	7,15	До 30

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

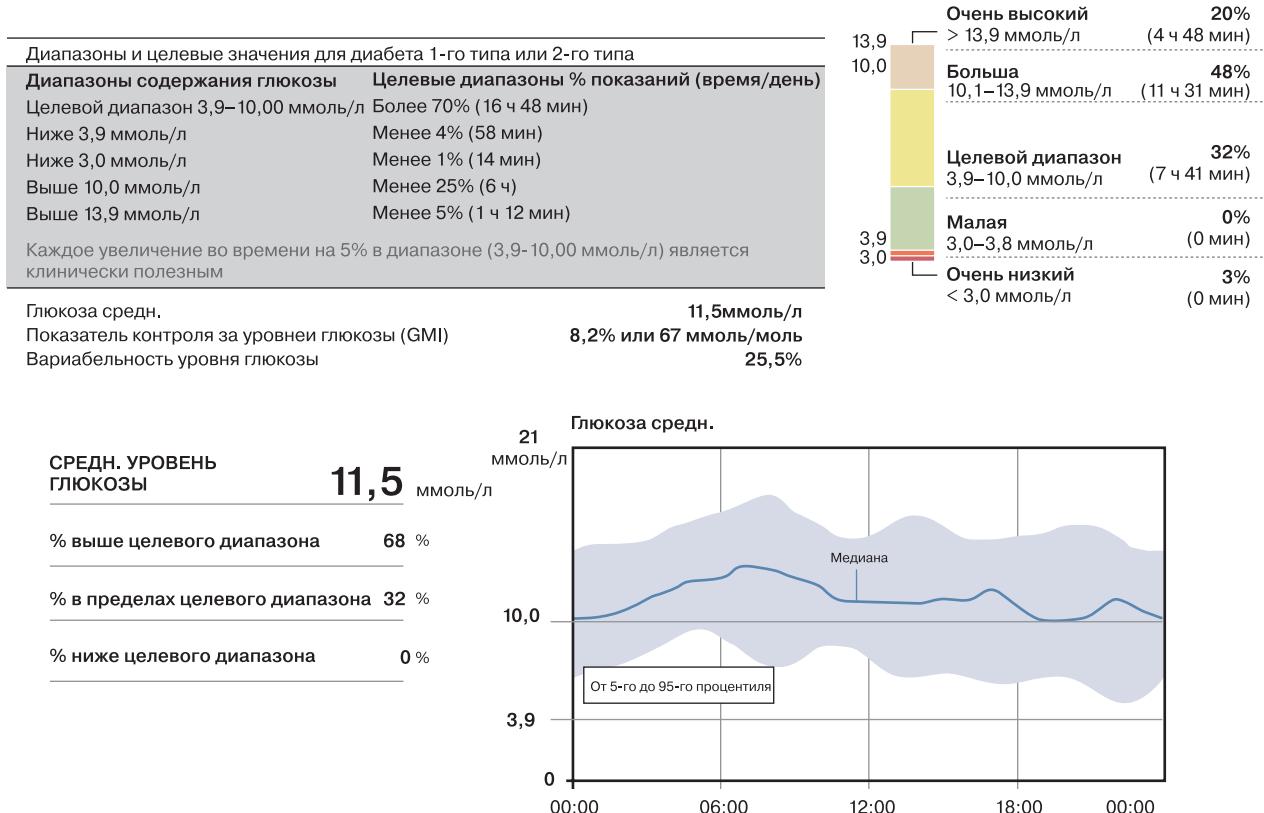


Рисунок 1. Показатели непрерывного мониторинга глюкозы с помощью системы FreeStyle Libre 2 у наблюдавшегося пациента в первую неделю госпитализации

Синдром мальдигестии у пациента отсутствовал. Индекс массы тела равнялся $34,7 \text{ кг}/\text{м}^2$, снижения веса за последнее время не было.

Для верификации принадлежности имевшегося у пациента диабета к вторичному СД по отношению к экзокринной патологии с интервалом в 2 дня были проведены визуализирующие методы исследования ПЖ – УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости (ОБП).

По данным УЗИ ОБП, основными отклонениями со стороны ПЖ оказались ее неоднородность и повышенная эхогенность, которые не считаются специфичными признаками ХП и не позволяют верифицировать этот диагноз. Размер ПЖ в области головки составил 32 мм, в области тела – 18 мм, тогда как ее хвост не локализовался из-за скопления газов в кишечнике. Вирсунгов проток не был расширен. В итоге по результатам УЗИ было дано финальное заключение – диффузные изменения ПЖ.

По данным МРТ ОБП, было обнаружено явное уменьшение размеров ПЖ (в области головки ее ширина составила 16 мм, тела – 8 мм, хвоста – 5 мм при норме 25, 20 и 15 мм соответственно), прослеживалась резко диффузно-неоднородная структура этого органа с наличием в теле и хвосте тонкостенных жидкостных образований размерами $14 \times 8 \times 12$ мм. В области хвоста также было найдено образование с неровными стенками, толщиной до 3 мм, неоднородного изо-, гиперинтенсивного сигнала на Т2ВИ, Т1ВИ, размерами

до $21 \times 19 \times 25$ мм. Были выявлены сужение селезеночной вены и локальное расширение селезеночной артерии до 1 см. Таким образом, в соответствии с результатами МРТ диагноз ХП представлялся правомочным и обоснованным.

В первый день госпитализации с целью контроля гликемии у пациента был начат НМГ, осуществлявшийся с помощью системы FreeStyle Libre2. **По данным НМГ**, в первую неделю госпитализации средний уровень глюкозы составил 11,5 ммоль/л, время нахождения в целевом диапазоне – 32%, гипогликемий не наблюдалось (рис. 1). Должный уровень нахождения в целевом диапазоне не ниже 50% (как при СД2), лучше не меньше 70% (как при СД1).

Исходя из возраста пациента, наличия у него осложнений и коморбидных заболеваний, для него был определен уровень целевого HbA1c менее 7,5%. Инсулин глаурин был заменен на инсулин деглудек, также была проведена интенсификация инсулиновтерапии с увеличением доз. Пациент был активно обучен подсчету хлебных единиц. В итоге доза инсулина деглудек составила 24 ЕД, суммарная доза инсулина аспарт – 24 Ед в сутки. Таким образом, суточная потребность в инсулине у наблюдавшегося пациента равнялась 0,48 ЕД/кг.

После выписки больной продолжил следовать данным рекомендациям по инсулиновтерапии и использовать систему НМГ. Через 2 нед. после выписки средний уровень глюкозы составил 9 ммоль/л, время в целевом

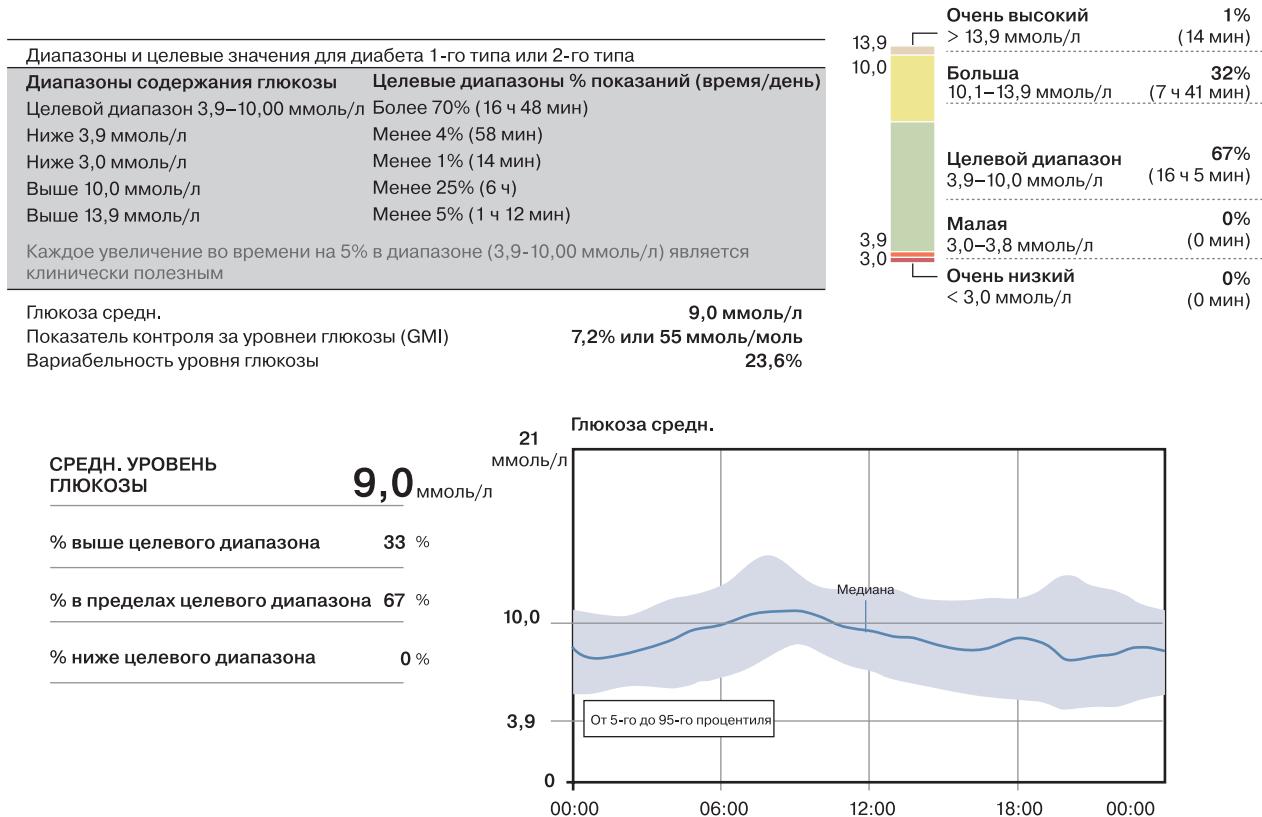


Рисунок 2. Показатели непрерывного мониторинга глюкозы с помощью системы FreeStyle Libre 2 у наблюдавшегося пациента через 2 нед. после выписки

диапазоне увеличилось до 67%, гипогликемий не наблюдалось (рис. 2).

Обсуждение

Ввиду частой неправильной диагностики СД на фоне экзокринной патологии ПЖ его нередко кодируют как СД2 или при значимой недостаточности инсулина и развитии диабета в молодом возрасте как СД1. Во избежание ошибок подобного рода врачи должны прицельно исследовать анамнез пациента на предмет приступов ОП и/или ХП, операций на ПЖ, других повреждающих воздействий на этот орган. Также важно иметь достаточные знания о проявлениях мальнутиции и мальабсорбции, таких как тошнота, рвота, жидкий стул, снижение веса, различные симптомы анемии, гиповитаминоза, и в прогрессирующих случаях остеопороза, что позволит вовремя заподозрить у пациента экзокринную недостаточность ПЖ. Для подтверждения экзокринной недостаточности необходимо исследовать уровень ФЭ-1, однако при этом следует помнить, что на начальных стадиях заболевания уровень этого фермента не обладает высокой чувствительностью и может оставаться в пределах нормы; также не исключены ложноотрицательные результаты данного теста, особенно на фоне диареи вследствие разведения стула. В нашем случае пациент не предъявлял на момент обследования жалоб, связанных с экскреторной недостаточностью, несмотря на то что уровень ФЭ-1 у него был сильно снижен.

Отсутствие этих жалоб, вероятно, объяснялось проведением ЗФТ. Важно подчеркнуть, что исследование ФЭ-1 возможно и на фоне ЗФТ, так как ферментные препараты содержат эластазу животного происхождения (обычно свиную), которая не определяется используемыми в лабораториях антителами, специфичными к человеческой эластазе-1 [5].

Следующим важным этапом диагностики СДсЭЧПЖ служит применение адекватных визуализирующих методов для оценки структурного состояния ПЖ. Согласно клиническим рекомендациям гастроэнтерологов, использование УЗИ для диагностики ХП не является информативным, особенно на ранних стадиях заболевания [5]. В нашем случае, по данным анамнеза, пациент более 20 лет предъявлял жалобы, соответствующие ХП. Но даже при столь длительно текущем заболевании УЗИ не выявило признаков, специфичных для ХП. В то же время при проведении МРТ наблюдались отклонения, характерные для ХП (прежде всего наличие кистозных образований). Также важно подчеркнуть, что посредством УЗИ хвост ПЖ не визуализировался, тогда как при проведении МРТ он был описан. Недостаточная информативность УЗИ при ХП может быть обусловлена низкой воспроизводимостью данных исследования, сложностью обнаружения изменений на ранних стадиях заболевания, при ожирении и наличии кишечных газов. Кроме этого, результаты УЗИ сильно зависят от оператора и использованного оборудования [7]. Вследствие низких затрат на выполнение УЗИ его наиболее часто

пытаются использовать для диагностики патологии ПЖ, однако при подозрении на ХП этот метод не всегда эффективен. В таком случае может быть потребоваться использование более чувствительных методов, таких как эндосонография панкреатобилиарной зоны, магнитно-резонансная холангиопанкреатография или компьютерная томография ПЖ [5].

Лечение рассматриваемой группы пациентов имеет ряд особенностей, одна из которых – понимание важности ЗФТ. С ее помощью можно профилактировать не только синдромы мальдигестии и мальабсорбции, но и приступы гипогликемии, поскольку механизм их развития при СДсЭЧПЖ связан как с эндокринной дисфункцией (недостатком глюкагона), так и с нарушением всасываемости углеводов [8].

Некоторые авторы полагают, что ЗФТ должна проявлять общий положительный эффект в отношении гликемии у пациентов с СДсЭЧПЖ [9], хотя факт значимо лучшей коррекции гликемических нарушений на фоне ЗФТ не очевиден. Так, в исследовании Alexandre-Neumann L. et al. (2024) при сравнении двух групп из 48 человек (пациентов, получавших ЗФТ, и контрольной группы) между ними не было выявлено значимых различий по частоте гипогликемий, но при этом все же отмечалась тенденция к более редкому их развитию на фоне ЗФТ [10]. Также неоспорим тот факт, что отсутствие адекватной ЗФТ приводит к более частым обострениям ХП, которые сопровождаются декомпенсацией углеводного обмена, прогрессированием эндокринной недостаточности [11]. Это вынуждает любого врача назначать ЗФТ таким пациентам на постоянной основе и в достаточной дозе. В нашем случае, у пациента с диабетом и с постоянной ЗФТ гипогликемий не наблюдалось, несмотря на длительный стаж заболевания и низкий уровень С-пептида (а, возможно, и глюкагона вследствие повреждения островков ПЖ в рамках патогенеза ХП).

В целом, вопрос взаимного отягощающего влияния эндокринной и эндокринной дисфункций ПЖ остается крайне актуальным, особенно в свете имеющихся данных о возможности развития эндокринной недостаточности на фоне СД1 и СД2 [12]. Этот факт зачастую затрудняет дифференциальную диагностику ввиду сходства клинической картины СДсЭЧПЖ на ранних стадиях заболевания с СД2, а на поздних, при развитии абсолютной инсулиновой недостаточности, с СД1.

Вопрос выбора методов компенсации нарушений углеводного обмена при СДсЭЧПЖ до сих пор остается дискутабельным. Причины СДсЭЧПЖ разнообразны, что сопровождается широкой вариабельностью патогенеза гипергликемии – от развития печеночной инсулинерезистентности (например, на ранних стадиях ХП [1] или под воздействием специфических медиаторов при раке ПЖ [13]) до полной инсулиновой недостаточности при тотальной панкреатэктомии [14].

Ввиду отсутствия клинических рекомендаций нет и четких алгоритмов ведения данной группы пациентов.

Есть данные о возможности назначения при СДсЭЧПЖ пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Однако не стоит забывать о риске обострения панкреатита при приеме ингибиторов дипептидилпептидазы-4. В свою очередь, назначение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 противопоказано пациентам с панкреатитом в анамнезе; наряду с этим применение этой группы препаратов сопровождается снижением веса, что нежелательно для пациентов с СДсЭЧПЖ. Назначение метформина при СДсЭЧПЖ может быть ограничено низкой массой тела больного и повышенной вероятностью развития таких нежелательных явлений, как тошнота и жидкий стул, которые характерны для пациентов с эндокринной недостаточностью. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа также сопровождается снижением веса и, кроме того, может вызывать развитие эулипидемического кетоза при несвоевременной диагностике абсолютной инсулиновой недостаточности в условиях прогрессирования заболевания [15].

Для решения вопроса о назначении ПССП или инсулина при СДсЭЧПЖ А.С. Аметовым с соавт. в 2025 г. был предложен способ проверки инсулин-секретирующей функции бета-клеток ПЖ посредством исследования базального и стимулированного С-пептида [6]. Все чаще обсуждается ранняя инициация инсулинотерапии для сохранения оставшегося пула бета-клеток, что может предотвратить развитие лабильного течения диабета.

В нашем случае вопрос о терапии не вызывал сомнений, так как уровень С-пептида был заметно ниже референсных значений. В связи с этим основной задачей стала интенсификация инсулинотерапии наряду с обучением пациента. Для более детального исследования его гликемического статуса во время госпитализации была начата НМГ сроком на 14 дней. Далее пациент самостоятельно проводил НМГ для контроля гликемии. Интенсификация базис-болюсной терапии привела к снижению среднего уровня гликемии, увеличению времени нахождения глюкозы в целевом диапазоне без эпизодов гипогликемии.

Заключение

Диагностика и лечение СДсЭЧПЖ зачастую требуют индивидуального и мультидисциплинарного подхода из-за широкого спектра возможных причин гликемических нарушений при этом варианте диабета, а также наличия патологии эндокринной части ПЖ. Ведение данной группы пациентов с использованием современных методик гликемического контроля позволяет улучшить качество их жизни, повысить эффективность проводимого лечения. Вопросы оптимального выбора гипогликемической терапии и влияния ЗФТ на эндокринную функцию ПЖ требуют дальнейшего изучения с целью создания четких алгоритмов ведения пациентов с СДсЭЧПЖ.

Литература/References

- Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Амикишиева К.А. Сахарный диабет в исходе острого и хронического панкреатита. Современное состояние проблемы. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024;13(1):45–57. doi:10.33029/2304-9529-2024-13-1-45-57.
- Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, Whyte MB, Munro NM, Correa AC et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): A retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1486–93. doi: 10.2337/dc17-0542.
- Шестакова М.В., Маев И.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бордин Д.С., Галстян Г.Р. с соавт. Эзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Сахарный диабет.* 2023;26(2):215–224. doi: 10.14341/DM13027.
- Cho J, Scragg R, Pandol SJ, Petrov MS. Exocrine pancreatic dysfunction increases the risk of new-onset diabetes mellitus: Results of a nationwide cohort study. *Clin Transl Sci.* 2021;14(1):170–78. doi: 10.1111/cts.12837.
- Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобистин А.В., Анищенко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А. с соавт. Клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации хирургов-гепатологов и Эндоскопического общества «РэндО» по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):99–156. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156.
- Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Амикишиева К.А. Диабет в исходе заболеваний эзокринной части поджелудочной железы: нюансы диагностики и терапевтические подходы. *Проблемы биологии и медицины.* 2025;(2):48–51.
- Pokrzepa J, Baran K, Bartnik K, Blecharz G, Jankowska M, Janczyk N et al. The role of ultrasonography in the diagnosis and management of chronic pancreatitis: Opportunities, limitations and prospects for development – a literature review. *J Education Health and Sport.* 2025;80:59376. doi: 10.12775/JEHS.2025.80.59376.
- Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Амикишиева К.А. Сахарный диабет в исходе заболеваний поджелудочной железы – недостающее звено между сахарным диабетом 1 и 2 типов. *Доктор.Ру.* 2023;22(4):29–35. doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-29-35.
- Руятына Л.А., Руятын Д.С. Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3c: современное состояние проблемы. *Медицинский совет.* 2018;(4):28–35. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-28-35.
- Alexandre-Heymann L, Yaker F, Lassen PB, Dubois-Laforgue D, Langer E. Pancreatic enzyme replacement therapy in subjects with exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus: A real-life, case-control study. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):39. doi: 10.1186/s13098-024-01265-4.
- Abdul-Ghani M, DeFrondo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: Does it matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(5):394–99. doi: 10.1097/MCO.00000000000000307.
- Zhang J, Hou J, Liu D, Lv Y, Zhang C, Su X, Li L. The prevalence and characteristics of exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2022;2022:7764963. doi: 10.1155/2022/7764963.
- Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2008;134(4):981–87. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.039.
- Infante M, Ricordi C. The unique pathophysiological features of diabetes mellitus secondary to total pancreatectomy: Proposal for a new classification distinct from diabetes of the exocrine pancreas. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2023;18(1):19–32. doi: 10.1080/17446651.2023.2168645.
- Стронгин Л.Г., Малышева Е.С., Сергеева Т.В., Тизяева С.А., Морозова Е.П. Случай эзогликемического диабетического кетоацидоза, ассоциированного с применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. *FOCUS Эндокринология.* 2020;1(1):60–65. doi: 10.47407/ef2020.1.1.0008.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено за счет средств программы «Приоритет-2030».

Согласие пациента: пациент подписал добровольное письменное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания – 21.03.2025).

***Луговая Лия Александровна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-9920-3139; ResearcherID: GRF-5632-2022; Scopus Author ID: 57220582911; eLibrary SPIN: 3476-0505; e-mail: liya.lugovaya@inbox.ru

Занозина Ольга Владимировна – д.м.н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-1830-3600; Scopus Author ID: 36141443200, eLibrary SPIN: 5626-3137; e-mail: zwx2@mail.ru

Некрасова Татьяна Анатольевна – д.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3184-8931; eLibrary SPIN: 4439-7479; e-mail: tatnecrasova@yandex.ru

Большова Ульяна Романовна – студент 5 курса ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0009-0000-5232-0231; e-mail: mumiytroll00@gmail.com

Алексеев Егор Александрович – студент 5 курса ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0009-0001-6127-2486; e-mail: nataproc01@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: liya.lugovaya@inbox.ru

Рукопись получена 25.09.2025. Рецензия получена 09.10.2025. Принята к публикации 29.10.2025.

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

Source of funding: The study was conducted with funds from the Prioritet-2030 program.

Patient consent: The patient signed a voluntary written informed consent for the publication of the examination and treatment results (date of signing – March 21, 2025).

***Лия А. Луговая** – C. Sci. (Med), Associate Professor, Department of endocrinology and internal medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0001-9920-3139; ResearcherID: GRF-5632-2022; Scopus Author ID: 57220582911; eLibrary SPIN: 3476-0505; e-mail: liya.lugovaya@inbox.ru

Ольга В. Занозина – D. Sci. (Med), Associate Professor, Department of therapy and general medical practice, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0003-1830-3600; Scopus Author ID: 36141443200, eLibrary SPIN: 5626-3137; e-mail: zwx2@mail.ru

Татьяна А. Некрасова – D. Sci. (Med), Associate Professor, Department of therapy and general medical practice, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0002-3184-8931; eLibrary SPIN: 4439-7479; e-mail: tatnecrasova@yandex.ru

Ульяна Р. Большова – 5th year student, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0009-0000-5232-0231; e-mail: mumiytroll00@gmail.com

Егор А. Алексеев – 5th year student, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0009-0001-6127-2486; e-mail: nataproc01@mail.ru

*Corresponding author: liya.lugovaya@inbox.ru

Received: 25.09.2025. Revision Received: 09.10.2025. Accepted: 29.10.2025.

**Новая эра двойного действия
в лечении СД2 и ожирения**

®
Sejaro

**Седжаро® —
Не живот, а талия**

Sejaro®
Седжаро®
Тирезаптид/Tirzepatide
Раствор для подкожного введения
в предварительно заполненный шприц-ручке 2,4 мл



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)
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 СС, а также снижение HbA1c¹².

** 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

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):1995–2006.

7. Ibdun PS et al. *Am J Nephrol*. 2022;28(10):1052-1064. 8. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;382(15):1426-1446.

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 предоставлен для спасения

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с общей характеристикой лекарственного средства.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с общей характеристикой лекарственного

000 «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «О

Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-p.com

FOR_RU-23289. Дата одобрения: 05.12.2024. Дата истечения: 04.12.2027.

Общая характеристика лекарственного препарата Форсига (дапаглифлозин)

AstraZeneca 