

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

# ЕОСИС ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

РОССИЙСКОЕ НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ



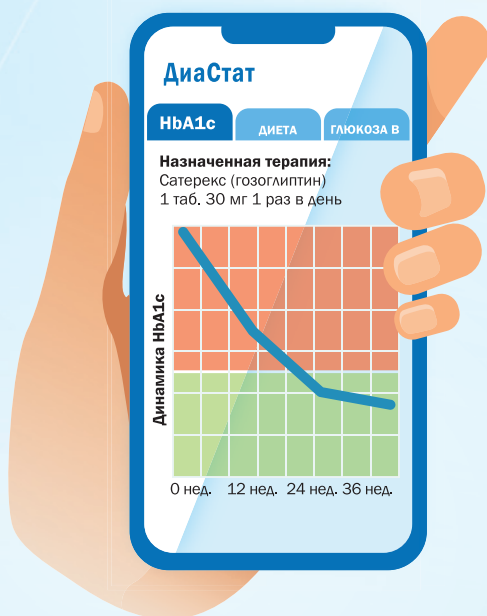
2025 / Том 6 / № 4



# САТЕРЕКС®

ГОЗОГЛИПТИН

**РОССИЙСКИЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ДПП-4  
ПОЛНОГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ЦИКЛА ПРОИЗВОДСТВА  
ДЛЯ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СД 2 ТИПА<sup>1</sup>**



**Длительный контроль  
гликемии<sup>2</sup>**



**Низкий риск развития  
гипогликемии<sup>2</sup>**



**Способствует повышению  
чувствительности  
β-клеток к глюкозе<sup>2</sup>**



**Разрешен к применению  
при СД 2 типа и ХСН любого  
функционального класса<sup>2</sup>**



**Применение 1 раз в день<sup>2</sup>**

## Показания к применению препарата САТЕРЕКС®<sup>1</sup>

Препарат **САТЕРЕКС®** показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет для лечения сахарного диабета 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

- **в качестве монотерапии** в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с противопоказанием к применению метформина;
- **в комбинации с метформином** в качестве стартовой терапии, или когда диетотерапия и физические упражнения в сочетании с монотерапией метформином или монотерапией гозоглиптином не приводят к адекватному гликемическому контролю;
- **для улучшения гликемического контроля в комбинации с производными сульфонилмочевины**, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией производными сульфонилмочевины не приводят к адекватному гликемическому контролю;
- **в качестве дополнения к инсулину (с метформином или без метформина)** в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю.



**Новая инструкция по медицинскому применению препарата САТЕРЕКС®<sup>1</sup>**

Отсканируйте  
QR-код



**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА  
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА**



### Производитель:

ООО «Фармасинтез-Тюмень», 625059, Российская Федерация,  
Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2  
Тел.: 8 (345) 239-38-56  
E-mail: info-pst@pharmasyntez.com  
Сайт: pharmasyntez.com

1. Государственный реестр лекарственных средств  
<https://grls.minzdrav.gov.ru/>
2. Общая характеристика лекарственного препарата Сатерекс  
ЛП-№(001305)-(РГ-RU)

СД 2 — сахарный диабет 2 типа  
иДПП — ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность



Дата выпуска: 20.10.2025

Если Вам стало известно о нежелательных явлениях, возникших в процессе применения лекарственных препаратов производства компании ООО «Фармасинтез-Тюмень», заполните специальную электронную форму сообщения, представленную на сайте (<https://pharmasyntez.com/about/quality/report/>) или позвоните в Службу Фармаконадзора «Фармасинтез» по бесплатному телефону 8 (800) 100-15-50 круглосуточно.



#### 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: пи № ФС77-78860 от 04.08.2020

**Периодичность:** 4 раза в год

**Установочный тираж:** 10 000 экз.

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

**Полнотекстовые версии** всех номеров размещены  
на сайте Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://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](mailto:focus-endo@yandex.ru)

**Издатель:** Издательство «Перо»,  
e-mail: [info@pero-print.ru](mailto:info@pero-print.ru)  
Тел. +7 (495) 973 72 28, [www.pero-print.ru](http://www.pero-print.ru)

**Отдел рекламы и распространения**  
Ушанова Ф. О.  
e-mail: [focus-endo@yandex.ru](mailto: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](http://www.pero-print.ru)

Номер подписан в печать: 15.12.2025

Цена свободная

©FOCUS Эндокринология

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Акарачкова Елена Сергеевна**, д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО "Стресс под контролем"»; Реабилитационный центр Rehaline (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7629-3773  
**Аметов Александр Сергеевич**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7936-7619

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Никитин Игорь Геннадьевич**, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1699-0881

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

**Ойноктинова Ольга Шонкоровна**, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9856-8643

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

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

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

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

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

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

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

#### Научный редактор

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

# FOCUS Endocrinology

## Scientific and Practical journal

### 2025 / Vol. 6 / № 4

#### 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](http://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](mailto:focus-endo@yandex.ru)

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

#### Advertising and Distribution department

Fatima O. Ushanova  
e-mail: [focus-endo@yandex.ru](mailto: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](http://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 Rehaine (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-7629-3773

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

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

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

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

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

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

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

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

**Mikhail I. Voevoda**, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal and  
Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian  
Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia), ORCID: 0000-0001-9425-413X

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ashot M. Mkrtumyan**, D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State university of medicine and  
dentistry (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1316-5245

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Scientific Editor

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

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Влияние кардиоваскулярной автономной нейропатии на изменение суточного профиля артериального давления у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии**

Бушуева А.В., Корнеева Д.И., Стронгин Л.Г.

6

**Сравнительная характеристика пациентов Центра спасения конечностей с синдромом диабетической стопы и сахарным диабетом 1 и 2 типа**

Титова В.В., Теплова А.С., Маярбиева Т.Т.

12

**Влияние диабетической периферической полинейропатии на отдаленный исход у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Корнева К.Г., Сазанова Н.М., Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Шлякова А.А.

19

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа: оптимальные стратегии и место в алгоритмах ведения**

Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Левицкая А.Н.

26

**Роль  $\beta$ -аррестинов и Е-кадгерина в патогенезе гормон роста- и пролактин-секретирующих аденом гипофиза: обзор литературы**

Ашимова Р.Р., Вагапова Г.Р., Насыбуллина Ф.А., Пашаев Б.Ю., Хафизов А.Р.

36

**Саркопения и ожирения – две стороны одной медали: инкретиновые технологии в решении проблемы**

Демидова Т.Ю., Толмачева К.А., Прилепа С.А.

43

**Церебральные расстройства и сахарный диабет: центральные эффекты ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров**

Антонова К.В., Панина А.А., Лагода О.В., Щукина Е.П., Вебер С.А.

55

**Роль VEGF-направленных препаратов в терапии диабетической ретинопатии и макулярного отека: что нужно знать эндокринологу**

Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Надыбина М.Н., Измайлова М.Я.

63

**Тиреоидит, ассоциированный с COVID-19: есть ли отличия от подострого тиреоидита другой вирусной этиологии?**

Трошина Е.А., Анкина В.Д., Мазурина Н.В., Платонова Н.М.

71

**Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения: от патогенеза к превентивной терапии и будущим стратегиям**

Демидова Т.Ю., Белолипецкий Я.А.

77

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Ювенильная фиброаденома молочной железы у 7-летней девочки с преждевременным половым развитием**

Шаповалова А.Э., Маказан Н.В., Чугунов И.С., Безлепкина О.Б.

94

**Синдром резистентности к тиреоидным гормонам: трудности диагностики и лечения**

Лебедева Е.А., Михайлова Е.Г., Калабина Е.В.

100

---

# CONTENTS

---

## ORIGINAL RESEARCH

### **The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on blood pressure profile in patients with a combination of diabetes mellitus type 2 and arterial hypertension**

Bushueva A.V., Korneeva D.I., Strongin L.G.

6

### **Comparative characteristics of Limb Rescue Center patients with diabetic foot syndrome and type 1 and type 2 diabetes mellitus**

Titova V.V., Teplova A.S., Mayarbieva T.T.

12

### **Influence of diabetic peripheral polyneuropathy on long-term outcome in patients with type 2 diabetes**

Korneva K.G., Sazanova N.M., Pochinka I.G., Strongin L.G., Shlyakova A.A.

19

## LITERATURE REVIEW

### **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination therapy of type 2 diabetes mellitus: Optimal strategies and place in management algorithms**

Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Levitskaya A.N.

26

### **The role of $\beta$ -arrestins and E-cadherin in the pathogenesis of growth hormone – and prolactin-secreting pituitary adenomas: A literature review**

Ashimova R.R., Vagapova G.R., Nasybullina F.A., Pashaev B.Yu., Khafizov A.R.

36

### **Sarcopenia and obesity: Two sides of the same coin. Incretin technologies in addressing the problem**

Demidova T.Yu., Tolmacheva K.A., Prilepa S.A.

43

### **Cerebral disorders and diabetes mellitus: Central effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors**

Antonova K.V., Panina A.A., Lagoda O.V., Shukina E.P., Weber S.A.

55

### **The role of VEGF-directed drugs in the treatment of diabetic retinopathy and macular edema: What an endocrinologist needs to know**

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

63

### **Thyroiditis associated with COVID-19: Is there a difference between subacute thyroiditis the other viral etiology?**

Troshina E.A., Ankina V.D., Mazurina N.V., Platonova N.M.

71

### **Type 2 diabetes and cognitive impairment: From pathogenesis to preventive therapy and future strategies**

Demidova T.Yu., Belolipetskiy Ya.A.

77

## CLINICAL CASE

### **Juvenile fibroadenoma of the breast in a 7-year-old girl with precocious puberty**

Shapovalova A.E., Makazan N.V., Chugunov I.S., Bezlepina O.B.

94

### **Thyroid hormone resistance syndrome: Diagnostic and therapeutic challenges.**

Lebedeva E.A., Mikhaylova E.G., Kalabina E.V.

100

---



## Слово главного редактора

---

**Уважаемые коллеги, дорогие читатели!**



Мы рады представить вам заключительный в этом году номер журнала Focus Эндокринология, традиционно посвященный нейроэндокринологии. Тематика выпуска отражает широкий спектр взаимодействий между нервной и эндокринной системами, подтверждая, что на стыке этих систем лежит ключ к пониманию многих сложных патологических состояний и их последующего лечения.

Содержание номера отражает неразрывную связь между гормональной дисрегуляцией, метаболическими нарушениями и неврологическими последствиями. Наши оригинальные статьи фокусируются на критически важных аспектах диабетических нейропатических осложнений: от влияния кардиоваскулярной автономной нейропатии на суточный профиль артериального давления до прогностического значения периферической полинейропатии и сравнительного анализа пациентов с синдромом диабетической стопы. Эти исследования подчеркивают, что эффективное ведение пациента с сахарным диабетом требует всесторонней оценки неврологического статуса.

Обзорные материалы расширяют горизонты нашего понимания заболеваний в области нейроэндокринологии. В номере рассматриваются как фундаментальные вопросы, такие как возможности антиVEGF-терапии в лечении диабетической ретинопатии и макулярного отека, роль молекулярных маркеров в патогенезе аденом гипофиза, так и самые актуальные клинические дилеммы, например новости лечения ожирения, новые сферы применения инкретиновых технологий. Отдельно обсуждается проблема саркопении и ее сочетание с ожирением, церебральные нарушения и центральные эффекты ингибиторов НГЛТ-2, рассматриваются стратегии превентивной терапии когнитивных нарушений при СД2. Отражая потребность в анализе самых свежих клинических вызовов, разбираются вопросы тиреоидита, ассоциированного с COVID-19.

В номере представлены интересные клинические случаи, отражающие разнообразные проявления эндокринной патологии, подчеркивая потребность междисциплинарного взаимодействия в реальной практике. Представлен случай ювенильной фиброаденомы молочной железы на фоне преждевременного полового развития, потребовавшего бережного хирургического и эндокринологического ведения, с учетом психосоциальных аспектов лечения ребенка. Описан синдром резистентности к тиреоидным гормонам, который демонстрирует диагностические ловушки, необходимость индивидуализированного подхода в выборе терапии и длительном наблюдении.

Дорогие коллеги, пусть этот предновогодний выпуск станет для вас источником новых знаний и вдохновения! Поздравляю вас с наступающим Новым годом! Желаю, чтобы следующий год принес вам крепкое здоровье, профессиональные успехи, легкость в принятии сложных клинических решений и, самое главное, благополучие и гармонию в личной жизни.

*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*



# Влияние кардиоваскулярной автономной нейропатии на изменение суточного профиля артериального давления у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии

Бушуева А.В., Корнеева Д.И., Стронгин Л.Г.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Нижний Новгород

**Цель исследования.** Изучить влияние кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН) на суточный профиль артериального давления (АД) у пациентов с сочетанием сахарным диабетом 2 типа (СД2) и артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** Обследованы 36 пациентов с сочетанием СД2 и АГ. Выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), 5 стандартных кардиоваскулярных проб (КВП) по Ewing, анализ вариабельности сердечного ритма. На основании результатов КВП пациенты были разделены на 2 группы: КАН (+) и КАН (-). Для анализа гликемического контроля использовались показатели гликированного гемоглобина (Hb1Ac) и времени нахождения в целевом диапазоне – Time in range (TIR).

**Результаты.** У пациентов в группе КАН (+) отмечались более высокий уровень Hb1Ac и более низкий TIR. Выявлены различия по показателям вариабельности сердечного ритма: SDNN (среднее квадратичное отклонение нормальных кардиоинтервалов), TP (общая мощность спектра) и ell\_S (площадь «облака» скаттерограммы) были ниже в группе КАН (+). У пациентов с КАН по результатам СМАД имелись более высокие средние значения и нагрузка по САД днем, средние значения и нагрузка по САД и ДАД ночью, повышение вариабельности АД и пульсового АД. В группе КАН (+) по сравнению с КАН (-) преобладали найт-пикеры по САД и нон-дипперы по ДАД: 71 против 16% ( $p=0,002$ ) и 47 против 16% ( $p=0,05$ ) соответственно.

**Заключение.** КАН ассоциирована с худшими показателями гликемического контроля. Наличие этой патологии приводит к отсутствию закономерного снижения АД ночью, более высоким средним значениям САД, вариабельности АД, повышению пульсового давления.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярная автономная нейропатия, суточный профиль артериального давления, нон-диппинг.

**Для цитирования:** Бушуева А.В., Корнеева Д.И., Стронгин Л.Г. Влияние кардиоваскулярной автономной нейропатии на изменение суточного профиля артериального давления у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 6–11. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-01



## The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on blood pressure profile in patients with a combination of diabetes mellitus type 2 and arterial hypertension

Bushueva A.V., Korneeva D.I., Strongin L.G.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

**The aim of the study:** to study the influence of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) on the blood pressure (BP) profile in patients with a combination of diabetes mellitus type 2 and hypertension.

**Material and methods.** 36 patients with a combination of diabetes mellitus type 2 and hypertension were examined. Ambulatory BP monitoring (ABPM), 5 standard cardiovascular tests (CVT) according to Ewing, and analysis of heart rate variability were performed. Based on the results of the CVT, the patients were divided into 2 groups: CAN (+) and CAN (-). Glycated hemoglobin and the time in the target range (TIR) were used to analyze glycemic control.

**Results.** CAN (+) group had higher level of glycated hemoglobin and decreased TIR. Statistically significant differences in heart rate variability were revealed: SDNN, total spectrum power (TP) and “cloud” area of scatterplot were lower in the CAN (+) group. Patients with CAN had higher mean values and systolic pressure (SP) load during the day and mean values and SP and diastolic pressure (DP) load at night, increased BP variability during the day and at night and an increase in the pulse pressure. The CAN (+) group was dominated by night-peakers for SP: 71 vs. 16% ( $p=0.002$ ) and non-dippers for DP: 47 vs. 16% ( $p=0.05$ ).

**Conclusion.** The study allows us to conclude about the relationship of the cardiovascular relationship of CAN with the worst indicators of glycemic control. The presence of autonomic dysfunction is associated with the absence of a normal decrease or increase BP at night, higher mean values of SP, indicators of BP variability, increased pulse pressure.

**Key words:** cardiovascular autonomic neuropathy, circadian rhythm of blood pressure, non-dipping.

**For citation:** Bushueva A.V., Korneeva D.I., Strongin L.G. The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on blood pressure profile in patients with a combination of diabetes mellitus type 2 and arterial hypertension. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 6–11. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-01



## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) являются одними из наиболее распространенных факторов сердечно-сосудистого риска. Сочетание двух этих заболеваний значительно повышает риск сердечно-сосудистых событий и смерти, кроме того, среди пациентов с СД частота АГ выше, чем в общей популяции [1, 2].

В большей степени это относится к пациентам с СД 2 типа (СД2), что обусловлено влиянием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии на механизмы повышения артериального давления (АД) за счет увеличения жесткости сосудистой стенки и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3].

Суточный профиль АД у пациентов с СД2 имеет ряд особенностей [4–6]:

- изолированную систолическую гипертензию с повышением показателей пульсового АД;
- высокую вариабельность среднего АД;
- нон-диппинг — отсутствие закономерного снижения АД в ночное время.

Увеличение суточной вариабельности АД, высокое пульсовое АД и нон-диппинг ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин [7], в частности среди пациентов с СД2 [8]. Нарушение циркадного ритма АД ускоряет развитие гипертрофии левого желудочка и прогрессирование атеросклероза [7, 9, 10].

Один из возможных механизмов изменения профиля АД в сторону повышения вариабельности и изменения циркадного ритма заключается в нарушении автономной регуляции вследствие развития такого осложнения СД, как сердечно-сосудистая автономная нейропатия (КАН) [4].

## Цель исследования

Изучение влияния КАН на изменение суточного профиля АД у пациентов с сочетанием СД2 и АГ.

## Материал и методы

Проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 36 пациентов с сочетанием СД2 и АГ, проходивших стационарное лечение в отделении эндокринологии ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13» Автозаводского района г. Нижнего Новгорода. Возраст участников варьировал от 38 до 77 лет. В исследование не включались пациенты с фибрилляцией предсердий, искусственным водителем ритма, перенесшие инфаркт миокарда, с симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) 3–4 функционального класса по NYHA, с хронической болезнью почек (ХБП) 4–5 стадии.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам выполнялись суточное мониторирование АД (СМАД) с применением комплекса программно-аппаратного СМАД «БиПиЛАБ», 5 стандартных

кардиоваскулярных проб (КВП) по Ewing (дыхательная проба, проба Вальсальвы, проба 30:15, ортостатическая проба, изометрическая проба), 5-минутная запись электрокардиограммы (ЭКГ) электрокардиографом «Поли-Спектр-12/Е» и анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью программного пакета «Полиспектр-ритм».

На основании результатов КВП выставлялся диагноз КАН, что позволило разделить пациентов на 2 группы: КАН (+) и КАН (-). Критерием постановки диагноза служили патологические результаты как минимум двух КВП.

Для анализа гликемического контроля использовались значения гликированного гемоглобина (Hb1Ac) и показателя времени нахождения в целевом диапазоне — Time in Range (TIR). Расчет TIR осуществлялся на основании показателей глюкозы крови, полученных при измерении глюкометром, по следующей формуле:

$$(\text{количество измерений в диапазоне } 3,9\text{--}10 \text{ ммоль/л} \div \text{количество всех измерений}) \times 100\%.$$

Статистическая обработка данных проводилась в программе STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Принадлежность количественных данных к нормальному распределению определялась с помощью критерия Шапиро — Уилка и рассчитывалась посредством t-критерия для двух независимых выборок. Если распределение выборок отличалось от нормального, для представления данных применялись медиана и межквартильный интервал. Сравнение независимых выборок осуществлялось с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Качественные данные представлены в виде частот признака, анализ распределения которых выполнялся с применением таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

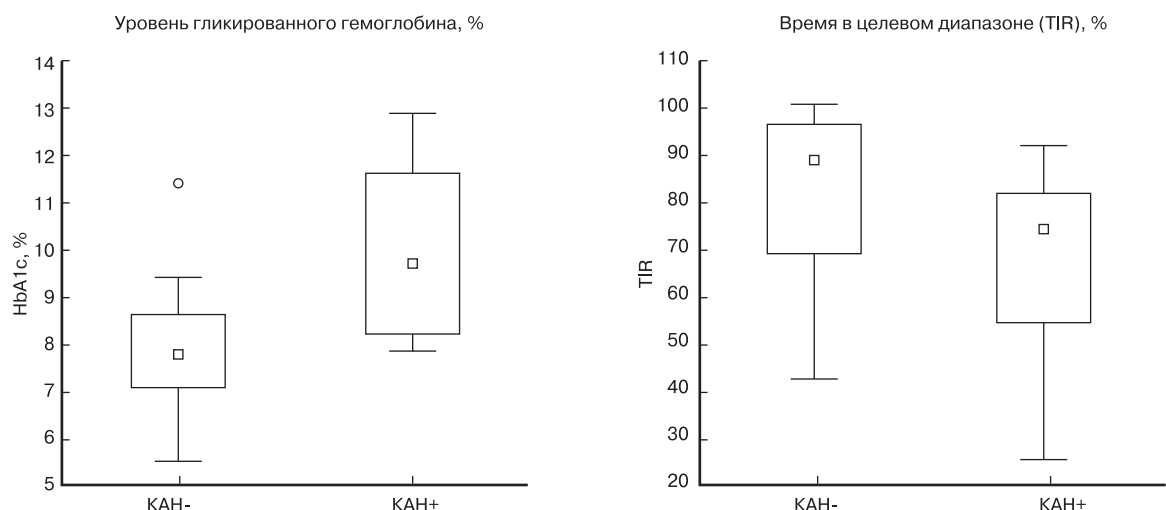
## Результаты

По результатам КВП диагноз КАН был выставлен 17 пациентам (47% от общего объема выборки). Сформированные группы (с наличием КАН и без него) оказались сопоставимы по возрасту, полу, длительности СД, индексу массы тела, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наличию микроальбуминурии, терапии СД, объему антигипертензивной терапии.

Характеристика групп исследования представлена в *таблице 1*.

Выявлено достоверное различие между группами по уровню Hb1Ac и показателю TIR. Пациенты с КАН имели худшие показатели гликемического контроля (*рис. 1*).

По результатам анализа ВСР такие интегральные показатели, как SDNN (среднее квадратичное отклонение нормальных кардиоинтервалов), TP (общая мощность спектра),  $\text{el}_S$  (площадь «облака» скаттерграммы), оказались значимо ниже в группе КАН (+), что подтверждает наличие вегетативной дисфунк-



**Рисунок 1.** Показатели гликемического контроля в группах исследования: гликированный гемоглобин, % ( $p = 0,004$ ), время в целевом диапазоне (TIR), % ( $p = 0,02$ ). Примечание: КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия.

ции у пациентов, которым диагноз был выставлен на основании КВП. Данные анализа ВСР приведены в *таблице 2*.

В группе пациентов с КАН установлены достоверно более высокие средние значения систолического АД (САД) как в дневное время, так и в ночное время, а также повышенные показатели нагрузки по САД в дневное и ночное время. По диастолическому АД (ДАД)

значимой разницы средних значений как днем, так и ночью между группами обнаружено не было, однако наблюдалось повышение показателей нагрузки по ДАД в ночное время.

Вариабельность АД оказалась значимо выше в группе КАН (+): по САД и ДАД, в дневное и ночное время.

Наличие КАН также ассоциировалась с более высоким значением среднего пульсового АД –

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика исследованных групп пациентов с наличием и отсутствием кардиоваскулярной автономной нейропатии

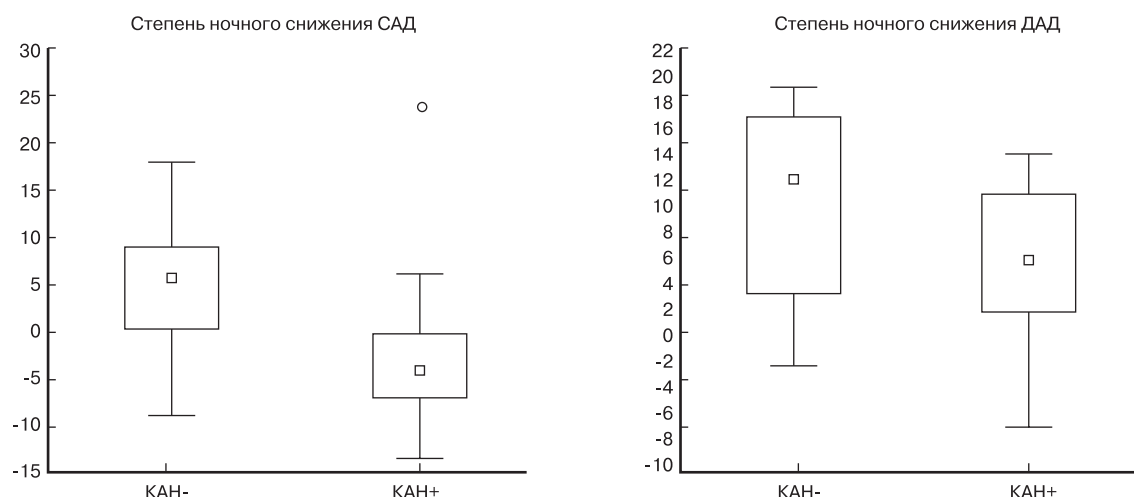
Показатель	Группа 1: КАН(+) (n = 17)	Группа 2: КАН(-) (n = 19)	p
Возраст, лет	62,5 ± 10,2	63,8 ± 9,4	0,68
Пол (муж./жен;), %	24/76	26/74	0,58
Длительность СД	8 [6; 17]	14 [5; 16]	0,75
HbA1c, %	9,7 [8,2; 11,6]	7,8 [7,0; 8,6]	0,004
TIR, %	75 [54; 81]	89 [69; 96]	0,02
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 [29; 33]	32 [28; 33]	0,97
СКФ, мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	62,5 [55,5; 78,5]	66 [61; 78]	0,3
Микроальбуминурия, %	40%	44%	0,8
Терапия СД: ПССП / ПССП + инсулин, %	41/59	47/53%	0,49
Прием ИНГЛТ-2, %	53	69	0,3
Прием бета-блокаторов, %	58	37	0,49
Прием иАПФ/сартанов, %	94	84	0,6
Прием диуретиков, %	41	37	1,0
Прием блокаторов кальциевых каналов, %	29	37	0,73

**Примечание:** КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия; СД – сахарный диабет; HbA1c – гликированный гемоглобин; TIR – время в целевом диапазоне; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; ИНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

**Таблица 2.** Показатели вариабельности ритма сердца у пациентов в группах исследования

Показатель	Группа 1: КАН (+) (n = 17)	Группа 2: КАН (-) (n = 19)	p
SDNN, мс	18 [12,5; 15,5]	29 [17; 34]	0,04
TP, мс <sup>2</sup>	271,5 [110,5; 513]	783 [299; 1333]	0,02
ell_S, мс <sup>2</sup>	502 [408; 971,5]	1668 [567; 2049]	0,04

**Примечание:** КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия; SDNN – среднее квадратичное отклонение нормальных кардиоинтервалов; TP – общая мощность спектра; ell\_S – площадь «облака» скаттерграммы.



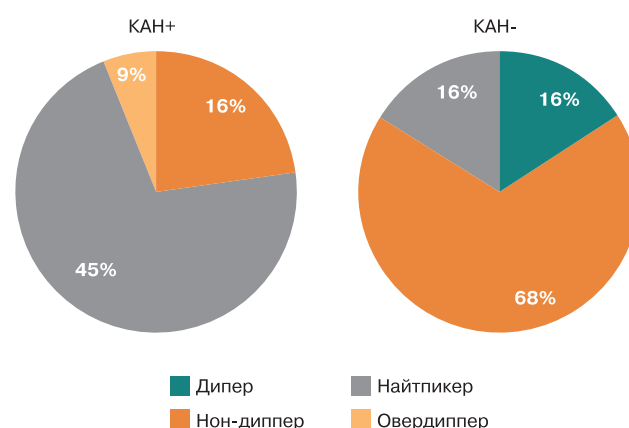
**Рисунок 2.** Степень ночного снижения систолического ( $p = 0,006$ ) и диастолического ( $p = 0,05$ ) артериального давления в группах исследования. Примечание: КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

61,4 ± 16 против 51,7 ± 10,4 мм рт. ст. у пациентов без КАН ( $p = 0,04$ ).

Сопоставление показателей СМАД в группах КАН (+) и КАН (-) представлено в *таблице 3*.

Выявлены значимые различия циркадного ритма АД в группах КАН (+) и КАН (-) (*рис. 2*). Так, степень ночного снижения САД и ДАД оказалась достоверно меньше у пациентов, страдающих КАН.

В группе пациентов с КАН преобладали пациенты с повышением САД в ночное время (найт-пикеры по САД – 71 против 16% в группе КАН (-);  $p = 0,002$ ), а также с недостаточным снижением ДАД (нон-дипперы по ДАД – 47 против 16% в группе КАН (-);  $p = 0,05$ ). Распределение по типу суточной кривой САД и ДАД у пациентов в группах отражено на *рисунках 3 и 4*.



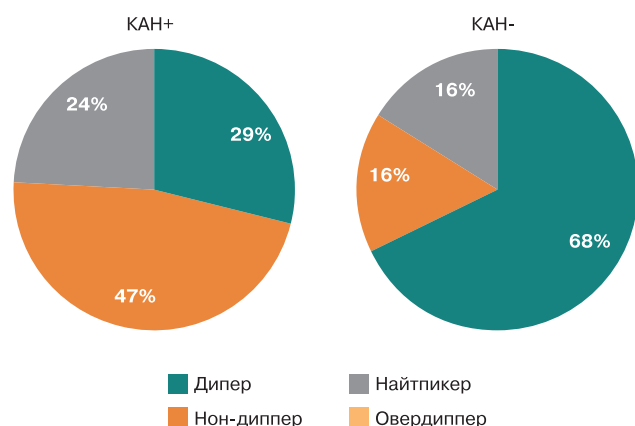
**Рисунок 3.** Распределение по типу суточной кривой систолического артериального давления в группах исследования ( $p = 0,002$ ). Примечание: КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия.

**Таблица 3.** Показатели суточного мониторингирования артериального давления в группах исследования

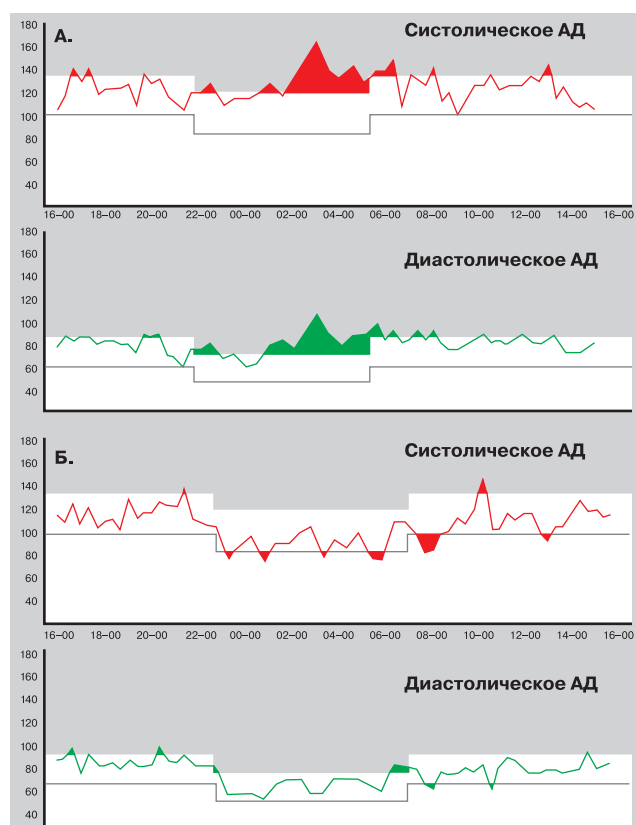
Показатель	Группа 1: КАН (+) (n = 17)	Группа 2: КАН (-) (n = 19)	p
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	136,5 ± 15,8	126 ± 12,5	0,04
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	76,9 ± 8,2	74,5 ± 10,9	0,47
Индекс времени САД днем, %	46 [19; 86]	34 [11; 88]	0,03
Индекс времени ДАД ночью, %	21 [6; 39]	6 [1; 26]	0,24
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	15 [14; 19]	12 [11; 14]	0,002
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	11 [9; 12]	7 [7; 10]	0,01
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	138,9 ± 15,2	119,4 ± 16,2	<0,001
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	72,5 ± 8,4	67,1 ± 11,4	0,22
Индекс времени САД ночью, %	95 [76; 100]	34 [11; 88]	0,003
Индекс времени ДАД ночью, %	70 [42; 86]	34 [0; 65]	0,03
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	15 [14; 17]	13 [10; 15]	0,006
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	11 [9; 12]	9 [7; 10]	0,02
Степень ночного снижения САД, %	-4 [-7; 0]	6 [0; 9]	0,006
Степень ночного снижения ДАД, %	6 [2; 11]	12 [3; 17]	0,05
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	61,4 ± 16	51,7 ± 10,4	0,04

**Примечание:** КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АД – артериальное давление.





**Рисунок 4.** Распределение по типу суточной кривой диастолического артериального давления в группах исследования ( $p = 0,05$ ). Примечание: КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия.



**Рисунок 5.** Примеры суточного профиля нагрузки давлением у отдельных пациентов, включенных в исследование.

Примечание: А: пациентка К., 57 лет. По данным кардиоваскулярных проб: патологические результаты тестов + пограничные результаты 2 тестов, выставлен диагноз «кардиоваскулярная автономная нейропатия». Суточный профиль АД – найт-пикер. HbA1c – 11,2%. TIR – 43%; Б: Пациентка З., 56 лет. Результаты кардиоваскулярных проб в пределах нормы, диагноз кардиоваскулярной автономной нейропатии не выставлен. Суточный профиль АД – диппер. HbA1c – 8,4%. TIR – 89%. АД – артериальное давление; HbA1c – гликированный гемоглобин; TIR – время в целевом диапазоне.

На рисунке 5 приведены наглядные примеры суточного профиля АД у отдельных включенных в исследование пациентов с наличием и отсутствием КАН.

## Обсуждение

Диагноз КАН был выставлен на основании результатов КВП 47% пациентов. Данные литературы о распространенности этой патологии среди больных СД неоднозначны и зависят от исследуемой выборки и метода диагностики. При использовании аналогичных критериев диагностики (патологические результаты как минимум двух КВП) в крупном мультицентровом исследовании Pan Q. et al. КАН была выявлена у 62,6% пациентов с СД2 [11].

Пациенты в группе КАН (+) имели достоверно более высокий уровень HbA1c и более низкий процент времени нахождения в целевом диапазоне (TIR), что подчеркивает роль гликемии в развитии КАН и соответствует имеющимся представлениям о факторах риска развития нейропатических осложнений СД [12].

Полученные результаты продемонстрировали различия суточного профиля АД у пациентов с сочетанием АГ и СД2 в зависимости от наличия КАН. Среди особенностей АГ у пациентов, страдающих КАН, можно выделить более высокие средние значения и показатели нагрузки по САД, повышение среднего пульсового АД и вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время. У больных с КАН чаще регистрировалась инверсия суточного профиля АД, т.е. отсутствие закономерного снижения АД (нон-диппер) или его повышение в ночное время (найт-пикер).

Обнаруженные особенности могут объясняться хронологическим развитием автономной дисфункции при КАН. Поражение парасимпатического опережает поражение симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), что обуславливает относительную симпатикотонию. Повышение тонуса симпатического отдела ВНС приводит к отсутствию физиологического снижения АД в ночное время, повышению его средних значений и вариабельности [4, 12]. Кроме того, у пациентов с тяжелой КАН, имеющих дисфункцию не только парасимпатического, но и симпатического отдела ВНС, эпизоды ортостатической гипотензии могут вызывать повышение вариабельности АД в течение суток [4, 14].

В группе КАН (+) было выявлено более высокое среднее значение пульсового АД. Увеличение значений этого параметра связано с жесткостью артериальной стенки и служит предиктором развития сердечно-сосудистых событий. Согласно данным метаанализа, опубликованного в 2023 г. Veros A. et al., повышение жесткости артериальной стенки ассоциировано с наличием как КАН, так и периферической полинейропатии [13].

Наличие КАН является важным фактором кардиоваскулярного риска у пациентов с СД [15]. Можно предположить, что изменение суточного профиля АД, вызванное вегетативной дисфункцией, выступает одним из механизмов подобного неблагоприятного влияния.

Возможной перспективой развития этой темы видится более подробное изучение влияния гликемии на суточный профиль АД, в том числе поиск ответа на вопрос: будет ли улучшение гликемического контроля способствовать нормализации профиля АД.

## Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о кардиоваскулярной взаимосвязи КАН с худшими показателями гликемического контроля. У пациентов с сочетанием СД2 и АГ наличие КАН

ассоциировано со следующими изменениями параметров СМАД: повышением средних значений и показателей нагрузки по САД в дневное и ночное время, а также по ДАД в ночное время, с более высокими величинами среднесуточного пульсового давления и вариабельности АД. Также нами выявлено изменение циркадного ритма АД под влиянием вегетативной дисфункции: среди пациентов с КАН чаще наблюдалось отсутствие достаточного снижения АД (нон-диппер) или его повышение в ночное время (найт-пикер).

## Литература/References

- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575–84. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
- Jia G, Sowers JR. Hypertension in diabetes: An update of basic mechanisms and clinical disease. *Hypertension*. 2021;78(5):1197–205. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981.
- Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res*. 2021;128(7):951–68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
- Spallone V. Blood pressure variability and autonomic dysfunction. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):137. doi: 10.1007/s11892-018-1108-z.
- Фендрикова А.В., Гутова С.Р., Скибицкий В.В., Скибицкий А.В. Особенности суточного профиля артериального давления, показателей артериальной жесткости и структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией с нарушениями углеводного обмена. Системные гипертензии. 2018;15(3):44–49. doi: 10.26442/2075-082X\_2018.3.44-49.
- Кобалава Ж.Д., Ставцева Ю.В., Троицкая Е.А., Сафарова А.Ф., Петросян А.Е. Фенотипы артериального давления у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом первого типа. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):49–56. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3729.
- Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Нарушения профиля ночного артериального давления: значение, возможности диагностики, терапевтические подходы. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):141–154. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6159.
- Chiriac M, Sacchetti L, Forotti G, Leonetti S, Nesti L, Taddei S et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure patterns in diabetes: A 21-year longitudinal study. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24(11):2127–37. doi: 10.1111/dom.14798.
- Li J, Cao Y, Liu C, Li J, Yao F, Dong Y, Huang H. Nocturnal systolic hypertension is a risk factor for cardiac damage in the untreated masked hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(11):1666–74. doi: 10.1111/jch.13711.
- Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34(3):385–91; discussion 391–92. doi: 10.1097/HJH.0000000000000812.
- Pan Q, Li Q, Deng W, Zhao D, Qi L, Huang W et al. Prevalence and diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in Beijing, China: A retrospective multicenter clinical study. *Front Neurosci*. 2019;13:1144. doi: 10.3389/fnins.2019.01144.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA et al. Diabetic neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–54. doi: 10.2337/dc16-2042.
- Beros A, Sluyter J, Scragg RKR. Association of arterial stiffness and neuropathy in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(1):e003140. doi: 10.1136/bmjdr-2022-003140.
- Антропова О.Н., Назарова В.В., Волошина У.Е. Ортостатическая гипотензия у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением углеводного обмена. Терапия. 2024;10(5):59–67. doi: 10.18565/therapy.2024.5.59-66.
- Chowdhury M, Nevitt S, Eleftheriadou A, Kanagala P, Esa H, Cuthbertson DJ et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: A meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(2):e002480. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002480.

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

\*Бушueva Александра Владимировна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7299-986X; eLibrary SPIN: 3089-6326; e-mail: alexbushueva@yandex.ru

Корнеева Диана Ильдаровна — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. E-mail: dianakorneeva2000@gmail.com

Стронгин Леонид Григорьевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-2645-2729; Researcher ID: ABD-1913-2020; Scopus Author ID: 6506336513; eLibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку: alexbushueva@yandex.ru

Рукопись получена 03.08.2025. Рецензия получена 19.08.2025. Принята к публикации 10.09.2025.

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

\*Alexandra V. Bushueva — C. Sci (Med), Associate Professor of the Department of endocrinology and internal diseases, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0001-7299-986X; eLibrary SPIN: 3089-6326; e-mail: alexbushueva@yandex.ru

Diana I. Korneeva — student at the Faculty of general medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: dianakorneeva2000@gmail.com

Leonid G. Strongin — D. Sci. (Med.), Professor, Department of endocrinology and internal medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0003-2645-2729; Researcher ID: ABD-1913-2020; Scopus Author ID: 6506336513; eLibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

\*Corresponding author: alexbushueva@yandex.ru

Received: 03.08.2025. Revision Received: 19.08.2025. Accepted: 10.09.2025.

# Сравнительная характеристика пациентов Центра спасения конечностей с синдромом диабетической стопы и сахарным диабетом 1 и 2 типа

Титова В.В., Теплова А.С., Маярбиева Т.Т.

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

Несмотря на современные возможности профилактики и лечения, а также маршрутизации пациентов, синдром диабетической стопы (СДС) остается одной из доминирующих причин ампутации нижних конечностей и приводит к инвалидизации пациентов с сахарным диабетом (СД). Изучение клинико-лабораторных особенностей пациентов с СДС и СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2) может оказаться важным инструментом совершенствования персонализированного подхода к ведению этой патологии и улучшению алгоритмов маршрутизации пациентов.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с СД1 и СД2, госпитализированных в Центр спасения конечностей Государственной клинической больницы им. В.П. Демикова в период с 2019 по 2020 г. **Материал и методы.** Проводился сбор анамнестических и клинико-лабораторных данных из 759 электронных историй болезни пациентов Центра спасения конечностей, страдающих СД1 (n = 30) или СД2 (n = 729).

**Результаты.** Среди пациентов с СД1 большинство относилось к группе среднего возраста (45–60 лет) – 56,67% (n=17), среди больных с СД2 – к группе пожилого возраста (50,75%, n = 370). Медиана уровня глюкозы плазмы натощак при поступлении в группу СД1 составила 11,5 [6,2; 14,7] ммоль/л, в группе СД2 – 9,9 [7,2; 13,8] ммоль/л. Средний показатель гликированного гемоглобина у больных с СД1 равнялся  $8,71 \pm 0,26$  (95% доверительный интервал (ДИ): 8,18–9,25) %, у пациентов с СД2 – 7,8 [6,7; 9,1] %, СКФ –  $65,92 \pm 3,43$  (95% ДИ: 58,88–60,57) и  $63,38 \pm 0,90$  (95% ДИ: 61,62–65,15) мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> соответственно. В структуре язвенно-некротических поражений в группе СД1 преобладала язва (33,33%, n = 10) и гнойный/гнойно-деструктивный артрит (26,6%, n = 8), в группе СД2 – гангрена (33,47%, n = 244) и язва (25,1%, n = 183). Ампутация имела место у 36,67% (n = 11) пациентов с СД1 и у 24,3% (n = 372) с СД2.

**Заключение.** Выявленные особенности больных с СДС и СД1 и СД2, наряду с полученными данными об относительно высокой частоте ампутаций в обеих группах, свидетельствуют о необходимости оптимизации алгоритмов маршрутизации пациентов и повышения их внимания к важности ухода за стопами и регулярного обращения в кабинет диабетической стопы.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, сахарный диабет, Центр спасения конечностей, ампутация.

**Для цитирования:** Титова В.В., Теплова А.С., Маярбиева Т.Т. Сравнительная характеристика пациентов Центра спасения конечностей с синдромом диабетической стопы и сахарным диабетом 1 и 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 12–18. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-02



## Comparative characteristics of Limb Rescue Center patients with diabetic foot syndrome and type 1 and type 2 diabetes mellitus

Titova V.V., Teplova A.S., Mayarbieva T.T.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diabetic foot syndrome (DFS) is a significant medical and social problem. Despite modern prevention and treatment options, as well as patient routing, DFS remains one of the dominant causes of lower limb amputation and leads to disability in patients with both type 1 (DM1) and type 2 (DM2) diabetes mellitus.

**The aim.** To compare the clinical and laboratory characteristics of patients with DM1 (n = 30) and DM2 (n = 729) hospitalized at the Limb Rescue Center of the V.P. Demikhov State Clinical Hospital in the period from 2019 to 2020.

**Materials and methods.** Anamnestic and clinical laboratory data from 759 electronic medical records of patients of the limb rescue center, patients with DM1 or DM2, were analyzed.

**Results.** The majority of patients with DM1 were 45–60 years old – 56.67% (n = 17), with DM2 – elderly (50.75%, n = 370). The median fasting plasma glucose upon admission in patients with DM1 was 11.5 [6.2; 14.7] mmol/L, in patients with DM2 – 9.9 [7.2; 13.8] mmol/L. The average HbA1c in group 1 was  $8.71 \pm 0.26$  (95% CI: 8.18 – 9.25) in patients with DM2 – 7.8 [6.7; 9.1]%. The mean GFR was  $65.92 \pm 3.43$  (95% CI: 58.88 – 60.57) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and  $63.38 \pm 0.90$  (95% CI: 61.62 – 65.15) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively, in groups 1 and 2. The structure of ulcerative necrotic lesions in patients with DM1 was dominated by ulcer (33.33%, n = 10) and purulent/purulent-destructive arthritis (26.6%, n = 8), and in patients with DM2 - gangrene (33.47%, n = 244) and ulcer (25.1%, n = 183). Amputation occurred in 36.67% (n = 11) of patients with DM1 and in 24.3% (n = 372) of patients with DM2.



**Conclusions.** The identified features of patients with DFS and DM1 and DM2, along with the data obtained on the relatively high frequency of amputations in both groups, indicate the need to optimize patient routing algorithms and increase the attention of patients with both DM1 and DM2 to the importance of foot care and regular visits to the diabetic foot office.

**Keywords:** diabetic foot syndrome, diabetes mellitus, limb rescue center, amputation.

**For citation:** Titova V.V., Teplova A.S., Mayarbieva T.T. Comparative characteristics of Limb Rescue Center patients with diabetic foot syndrome and type 1 and type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 12–18. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-02

## Актуальность

Одним из грозных осложнений сахарного диабета (СД) является синдром диабетической стопы (СДС), который определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [1]. СДС значительно снижает качество жизни пациентов, а также создает существенное социально-экономическое бремя для системы здравоохранения.

По данным федерального регистра СД, с 2010 по 2022 г. распространенность СДС при СД 1 типа (СД1) снизилась с 5,28 до 3,48%, а при СД 2 типа (СД2) — с 2,31 до 1,29%. Что же касается количества ампутаций, то здесь, напротив, отмечалось его увеличение с 2654 случаев в 2010 г. до 2870 в 2022 г. При СД2 эти показатели в указанные годы составили 20 679 и 33 237 случаев соответственно. При этом в период до пандемии COVID-19 (в 2019 г.) число ампутаций среди пациентов с СД1 было равно 3206, а среди пациентов с СД2 — 36 403. Также отмечалось возрастание доли ампутаций при новых случаях СДС в год: при СД1 — 45,5–80%, при СД2 — 54,3–96,2% [2].

СДС становится основной причиной ампутаций нижних конечностей у пациентов с СД, которые производятся в 17–45 раз чаще, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. В России частота ампутаций варьирует от 0,76 до 8,2 случая на 1000 больных [3].

В современной литературе динамика распространенности СДС и связанных с ним ампутаций объясняется особенностями маршрутизации больных, а также трудностями организации комплексного подхода к лечению пациента и наблюдения специалистами хирургического, эндокринологического и подологического профиля [4–6]. Изучение клинико-лабораторных характеристик пациентов с СДС может быть информативным для совершенствования процессов их маршрутизации, а также поиска возможностей мотивации к раннему обращению за медицинской помощью и совершенствованию коррекции факторов риска.

Особый интерес представляет изучение особенностей течения СДС у пациентов с СД2 и СД1. Несмотря на то что СДС при СД1 и СД2 — следствие общих для данных форм диабета метаболических проявлений, отличия в патогенезе этих заболеваний, а также фенотипические и анамнестические характеристики пациентов являются причиной того, что СДС у пациентов СД1 и СД2 может различаться по ряду особенностей [7]. Пациенты с СД2 в большинстве

случаев принадлежат к старшей возрастной группе и ввиду отсутствия ярких клинических проявлений заболевания часто обращаются за медицинской помощью в исходе длительного анамнеза гипергликемии. Помимо этого, нередко больные СД2 имеют сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и ожирение. Пациенты же с СД1 в большинстве случаев имеют нормальную или сниженную массу тела, однако ввиду раннего дебюта заболевания могут иметь более длительный стаж заболевания и соответственно более ранний возраст диагностики СДС.

Не менее интересный вопрос для обсуждения представляет анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с СДС, госпитализированных в период пандемии COVID-19. Ряд ограничений в возможностях перемещения больных и их маршрутизации с целью получения медицинской помощи, безусловно, нашел свое отражение в структуре госпитализации [8].

Сравнение особенностей клинико-лабораторных характеристик пациентов с СД1 и СД2, госпитализированных в Центр спасения конечностей по поводу СДС, особенно актуально в связи с тем, что может быть основой выявления ключевых проблем ведения соответствующих больных на амбулаторном этапе и повышения качества мероприятий по первичной и вторичной профилактике госпитализации по поводу СДС.

## Цель исследования

Сравнить клинико-лабораторные характеристики пациентов с СДС, СД1 и СД2, госпитализированных в Центр спасения конечностей ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы» (ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ) с 2019 по 2020 г.

## Материал и методы

Изучались электронные медицинские карты 729 пациентов с СД2 и 30 пациентов с СД1, госпитализированных в Центр спасения конечностей ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ.

### Место и время проведения исследования

Место проведения: исследование проведено на базе ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ.

Время исследования: изучались электронные истории болезней пациентов, госпитализированных в 2019–2020 гг.

**Исследуемые популяции (одна или несколько)**

Изучались две популяции пациентов с СДС – с СД1 и СД2.

Критерии включения: госпитализация в Центр спасения конечностей ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ, наличие СД1 или СД2, наличие достаточного количества данных о клинико-лабораторных характеристиках пациентов в электронной истории болезни.

Критерии не включения: отсутствие достаточного количества данных о клинико-лабораторных характеристиках пациентов в электронной истории болезни.

**Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)**

Применялся сплошной способ формирования выборки.

**Дизайн исследования**

Проведенное исследование было одноцентровым, наблюдательным, одномоментным, ретроспективным, двухвыборочным, сравнительным.

**Методы**

Исследовали следующие анамнестические характеристики пациентов: возраст, длительность стажа СД, наличие в анамнезе СДС, ампутации реваскуляризации, наличие сопутствующих заболеваний.

Среди антропометрических характеристик исследовался индекс массы тела (ИМТ), а среди лабораторных параметров показатели общего и биохимического анализа крови (уровни гемоглобина, лейкоцитов, гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы натощак, общего белка, скорость клубочковой фильтрации).

Также изучались структура диагноза при поступлении и особенности медикаментозного и хирургического лечения.

**Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 8.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались посредством средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

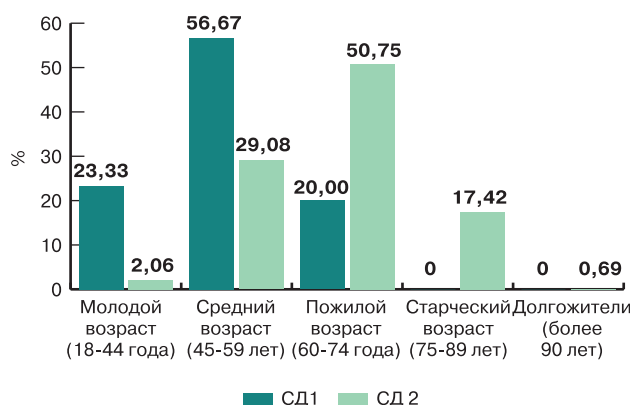
В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные представлены с указанием абсолютных значений и процентных долей.

**Результаты****Общие клинико-анамнестические характеристики**

Распределение участников исследования по возрастно-половым характеристикам показало, что среди пациентов с СД1 преобладали мужчины (76,67%,  $n = 23$ ), количество женщин составило 7 (23,33%). Среди больных с СД2 количество мужчин и женщин было более приближено к сопоставимому: 58,02% ( $n = 423$ ) и 41,98% ( $n = 306$ ) соответственно.

Большинство пациентов с СД1 относилось к средней возрастной группе (45–60 лет) – 56,67% ( $n = 17$ ). 23,33% ( $n = 7$ ) больных с этим диагнозом были молодого возраста (до 45 лет), а 20% ( $n = 6$ ) относились к пожилому возрасту (60–75 лет). Среди больных СД2 возрастное распределение выглядело следующим образом: 50,75% ( $n = 370$ ) – пожилой возраст, 29,08% ( $n = 212$ ) – средний возраст, 17,42% ( $n = 127$ ) – старческий возраст (75–90 лет). Лишь 2,06% ( $n = 15$ ) участников в этой выборке были младше 45 лет. При этом среди пациентов с СД2 встречались долгожители (лица старше 90 лет), численность которых составила 0,69% ( $n = 5$ ; рис. 1).



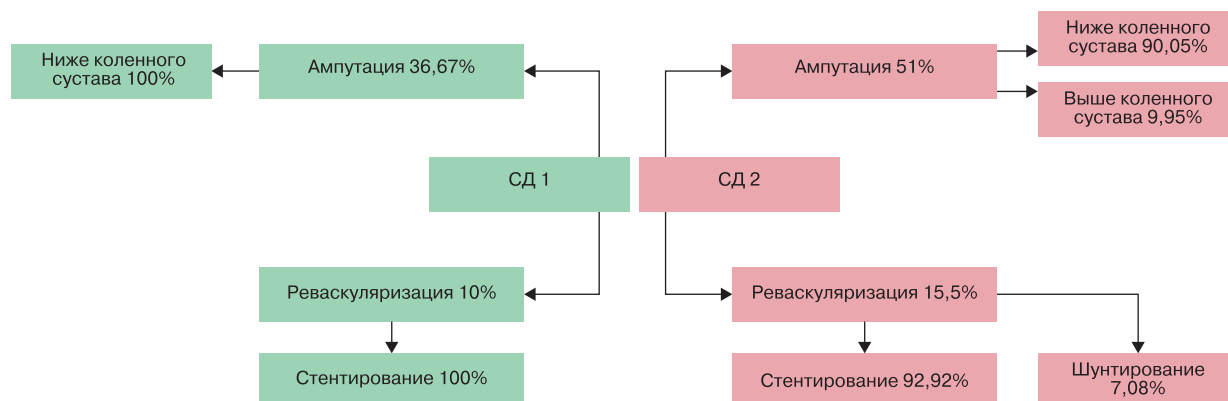
**Рисунок 1.** Распределение пациентов сравниваемых групп по возрасту. СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа

**ИМТ**

Средний ИМТ в группе пациентов с СД1 составил  $22,79 \pm 1,27$  (95% ДИ: 19,96–25,63) кг/м<sup>2</sup>, а в группе больных с СД2 –  $31,82 \pm 0,43$  (95% ДИ: 30,96–32,67) кг/м<sup>2</sup>. ИМТ, соответствующий нормальной массе тела, имели 66,67% человек в группе СД1 и всего 15,65% в группе СД2. Избыточная масса тела наблюдалась у 25% пациентов с СД1 и у 19,69% с СД2. Ожирение среди больных СД1 и СД2 в 8,33 и 64,66% случаев соответственно.

**Анамнез СД**

В группе СД1 90% пациентов ( $n = 27$ ) имели стаж заболевания более 10 лет, в то время как в группе с СД2 доля участников с длительностью более 10 лет составила 63,64% ( $n = 464$ ). Среди этих больных у 66,67% ( $n = 18$ ) лиц с СД1 в анамнезе уже был СДС, а у 55,55% ( $n = 15$ ) – ампутация. В группе СД2 аналогичные показатели равнялись 42,45% ( $n = 197$ ) и 35,99% ( $n = 167$ ) соответственно.



**Рисунок 2. Структура хирургического лечения пациентов, включенных в исследование.** СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа

### Лабораторные параметры

Данные общего и биохимического анализов крови участников исследования представлены в *таблице 1*.

Медиана уровня глюкозы плазмы натощак при поступлении у пациентов с СД1 составила 11,5 [6,2; 14,7] ммоль/л, у больных с СД2 – 9,9 [7,2; 13,8] ммоль/л. При этом среди пациентов с СД1 доля лиц с гликемией более 7 ммоль/л равнялась 75%, а медиана уровня глюкозы в этой когорте – 14,3 [12,1; 17,7] ммоль/л. Во второй группе (СД2) таких пациентов оказалось 76,4%, медиана гликемии у них была 11,7 [9,1; 14,9] ммоль/л. Средний показатель гликированного гемоглобина в группе 1 также оказался ниже, чем в группе 2: у пациентов с СД1 его уровень составил  $8,71 \pm 0,26$  (95%ДИ 8,18–9,25) %, а у пациентов с СД2 – 7,8 [6,7; 9,1] %.

Обращал на себя внимание тот факт, что лейкоцитоз (уровень лейкоцитов более  $10 \times 10^9$ ) отмечался у 72,4% пациентов с СД1 и у 66% больных с СД2. Анемия (гемоглобин менее 122 г/л) имела место у половины (50%) больных с СД1 и у 45,8% с СД2. Показатели гемоглобина в этих когортах составили  $105,8 \pm 2,9$  (95% ДИ:

99,5–112,2) и  $102,8 \pm 0,85$  (95% ДИ: 101,1–104,5) г/л соответственно.

При анализе биохимического анализа крови было выявлено, что средний уровень общего белка в обеих группах соответствовал диапазону нормальных значений:  $72,5 \pm 1,0$  (95% ДИ: 70,48–74,63) г/л в группе с СД1 и  $69,54 \pm 0,25$  (95% ДИ: 69,0–70,0) г/л в группе с СД2. Среднее значение общего холестерина в группе 1 составило  $4,37 \pm 0,37$  (95% ДИ: 3,49–5,26) ммоль/л, тогда как в группе 2 его медиана равнялась 4,0 [3,3; 4,9] ммоль/л.

Средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в группах 1 и 2 составила  $65,92 \pm 3,43$  (95% ДИ: 58,88–60,57) и  $63,38 \pm 0,90$  (95% ДИ: 61,62–65,15) мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> соответственно. СКФ менее 60 имела место у 30% пациентов в группе с СД1; медиана СКФ в этой когорте больных была 51,03 [35,86; 57,51] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>. В группе СД2 пациентов с СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> оказалось 45,36%, а медиана этого показателя в данной когорте равнялась 45,55 [33,11; 52,3] мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>. СКФ более 100 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, свидетельствующая о гиперфиль-

**Таблица 1. Сравнение показателей общего и биохимического анализов крови у пациентов, включенных в исследование**

Параметр	Пациенты с СД1	Пациенты с СД2
Глюкоза (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	11,5 [6,2; 14,7]	9,9 [7,2; 13,8]
Гликированный гемоглобин (%), М ± SD, Ме [Q1; Q3]	$8,71 \pm 0,26$ (95% ДИ: 8,18–9,25)	7,8 [6,7; 9,1]
Лейкоциты ( $\times 10^9$ ), Ме [Q1; Q3] Доля пациентов с кол-вом лейкоцитов $>10 \times 10^9$	13,2 [6,7; 19,7] 72,4%	14,2 [7,2; 21,2] 66%
Доля пациентов с уровнем гемоглобина $<122$ г/л Средний уровень гемоглобина в этой когорте пациентов, М ± SD	50% $105,8 \pm 2,9$ (95% ДИ: 99,5–112,2)	45,8% $102,8 \pm 0,85$ (95% ДИ: 101,1–104,5)
Общий белок (г/л), М ± SD	$72,5 \pm 1,0$ (95% ДИ: 70,48–74,63)	$69,54 \pm 0,25$ (95% ДИ: 69,0–70,0)
Общий холестерин (ммоль/л), М ± SD, Ме [Q1; Q3]	$4,37 \pm 0,37$ (95% ДИ: 3,49–5,26)	4,0 [3,3; 4,9]
СКФ (мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> ), М ± SD	$65,92 \pm 3,43$ (95% ДИ: 58,88–60,57)	$63,38 \pm 0,90$ (95% ДИ: 61,62–65,15)
Доля пациентов с СКФ $<60$ мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> (ХБП) Медиана СКФ в этой когорте пациентов (мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> ), Ме [Q1; Q3]	30% 51,03 [35,86; 57,51]	45,36% 45,55 [33,11; 52,3]

**Примечание:** СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.



Таблица 2. Структура язвенно-некротических поражений у пациентов, включенных в исследование

Поражение	СД1 (n=30)	СД2 (n=729)
Гангрена	10% (n = 3)	33,47% (n = 244)
Язва	33,33% (n = 10)	25,1% (n = 183)
Флегмона	13,33% (n = 4)	17,42% (n = 127)
Абсцесс	13,33% (n = 4)	6,58% (n = 48)
Остеомиелит	3,33% (n = 1)	8,64% (n = 63)
Гнойный/гнойно-деструктивный артрит	26,6% (n = 8)	17,56% (n = 128)
Стопа Шарко	6,67% (n = 2)	3,15% (n = 23)

трации, была зарегистрирована у 3,5% пациентов с СД2 и не встречалась в группе СД1.

### Структура диагноза

В структуре язвенно-некротических поражений у пациентов с СД1 преобладали язва (33,33%, n = 10) и гнойный/гнойно-деструктивный артрит (26,6%, n = 8), у больных с СД2 – гангрена (33,47%, n = 244) и язва (25,1%, n = 183). Остеомиелит и флегмона у пациентов с СД1 наблюдались реже, чем у больных с СД2: 3,33% (n = 1) против 8,64% (n = 63) и 13,33% (n = 4) против 17,42% (n = 127) случаев соответственно. Гангрена в группе СД1 также встречалась реже – в 10% случаев (n = 3). Напротив, абсцесс у пациентов с СД1 имелся чаще, чем у больных с СД2 – у 13,33% (n = 4) против 6,58% (n = 48) случаев. Стопа Шарко отмечалась у 6,67% (n = 2) пациентов с СД1 и у 3,15% (n = 23) с СД2 (табл. 2).

### Сопутствующие заболевания

Артериальной гипертензии (АГ) страдали 50% пациентов с СД1 (n = 15) и 89,57% с СД2 (n = 653). В группе СД1 АГ 2 и 3 степени наблюдалась у 46,67% (n = 7) больных, и лишь 1 человек (6,67%) имел 1 степень заболевания. В группе СД2 распределение исследуемых в зависимости от степени АГ было следующим: у 53,75% (n = 351) пациентов была АГ 2 степени, у 42,72% (n = 279) – 3 степени и лишь у 3,52% (n = 23) – 1 степени (рис. 3).

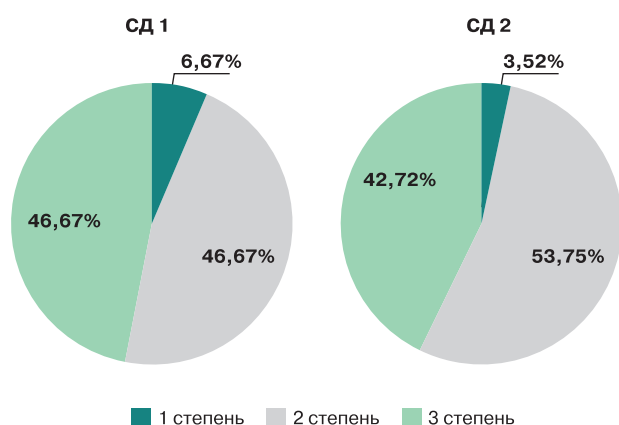


Рисунок 3. Степени артериальной гипертензии у исследованных пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

У 63,24% пациентов с СД2 (n = 461) выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС), причем у 31,02% (n = 143) из них в анамнезе был инфаркт миокарда (ИМ). Среди пациентов с СД1 ишемическую болезнь сердца (ИБС) имели 30% (n = 9) человек, 77,7% (n = 7) из них перенесли ИМ. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе отмечалось у 16,87% (n = 123) больных с СД2 и только у 1 (3,33%) пациента с СД1. Хроническая болезнь почек была сопутствующим заболеванием у 44,31% (n = 323) человек в группе СД2 и у 30% (n = 9) пациентов с СД1.

### Медикаментозная терапия

Все пациенты с СД1 получали базис-болюсную инсулинотерапию. Среди больных с СД2 14,95% (n = 109) проводилось лечение только пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и/или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), 9,05% (n = 66) – базальным инсулином и ПССП. Метформин применяли 14,13% (n = 103), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – 6,31% (n = 46), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – 3,7% (n = 27), производные сульфонилмочевины – 16,46% (n = 120) пациентов, и лишь 0,41% (n = 3) больных назначались арГПП-1. Остальные 75,99% (n = 554) пациентов получали базис-болюсную инсулинотерапию.

Среди пациентов с диагнозом АГ антигипертензивная терапия использовалась у 73,33% (n = 11) человек в группе СД1 и у 90,96% (n = 594) в группе СД2. В структуре антигипертензивных препаратов, назначавшихся больным с СД1, преобладали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – их получали 72,73% (n = 8) человек. Кроме этого, в данной группе у 54,55% (n = 6) пациентов использовались тиазидные/тиазидоподобные диуретики, у 18,18% (n = 2) – блокаторы кальциевых каналов (БКК). Похожим образом выглядело распределение назначения антигипертензивных препаратов в группе больных с СД2 и АГ: 79,46% (n = 472) человек получали иАПФ/БРА, 50% (n = 297) – тиазидные или тиазидоподобные диуретики, 21,55% (n = 128) – БКК. 4 пациента из группы СД1 применяли бета-блокаторы, в группе пациентов с СД2 препараты этого класса использовали 375 пациентов.

Статины получали 13,3% ( $n = 4$ ) пациентов с СД1 и 30,86% ( $n = 225$ ) с СД2, антиагреганты – 50% ( $n = 15$ ) и 79,56% ( $n = 580$ ), антикоагулянты – 20% ( $n = 6$ ) и 30,45% ( $n = 222$ ) соответственно.

#### **Исходы и длительность госпитализации**

Средняя длительность госпитализации в группе пациентов с СД1 составила  $11,55 \pm 1,05$  (95% ДИ: 9,40–13,71) дня, а в группе с СД2 медиана этого показателя оказалась равна 13,0 [9,0; 18,0] дня.

В группе СД1 все больные были выписаны с улучшением, тогда как среди пациентов с СД2 летальный исход произошел в 1,5% случаев ( $n = 11$ ). Наиболее частой формой СДС среди умерших пациентов была гангрена – 45,4% ( $n = 11$ ) случаев. В структуре сопутствующей патологии у умерших больных преобладали АГ (100% случаев), ИБС (72,7%,  $n = 8$ ) и ожирение (27,3%,  $n = 3$ ). У 36,4% ( $n = 4$ ) скончавшихся пациентов в анамнезе уже была выполнена ампутация, 54,5% из них имели стаж СД2 свыше 10 лет.

## **Обсуждение**

#### **Репрезентативность выборки**

Выборка нашего исследования включала большое количество пациентов ( $n = 759$ ), что свидетельствует о ее репрезентативности. Ограничением исследования является размер когорты пациентов с СД1 ( $n = 30$ ), однако небольшое количество таких больных в представленной работе обусловлено тем, что СД1 встречается в популяции гораздо реже, чем СД2. Помимо этого, в выборку вошли пациенты, госпитализированные в экстренном порядке в Центр спасения конечностей ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ, что также ограничивает возможности экстраполяции полученных данных на общую популяцию больных с СДС и СД1 или СД2. Вместе с тем изучение подобной выборки имеет высокую научно-практическую ценность в связи с получением результатов относительно популяции госпитализированных в состоянии декомпенсации пациентов.

#### **Сопоставление с другими публикациями**

В современной отечественной и зарубежной литературе исследования на тему СДС представлены в небольшом количестве, а работ по сопоставлению клинико-лабораторных характеристик у пациентов с СД1 и СД2 на момент подготовки материала не найдено. В связи с тем, что анализ полученных в настоящем исследовании данных может быть информативен в выявлении основных факторов риска СДС и госпитализации по поводу СДС среди пациентов с СД1 и СД2, нами был дополнительно проведен анализ современных исследований, посвященных анализу факторов риска и возможностей его минимизации у пациентов с диабетом.

В метаанализе Rossboth S. et al. изучались факторы риска СДС у пациентов с СД2. Анализ более 9000 литературных источников позволил установить 79 таких факторов, среди которых главенствующие позиции занимают неудовлетворительный гликемический кон-

троль, длительность СД, курение, инсулинотерапия. Также были выявлены факторы риска СДС, значение которых определяется как неоднозначное. К ним относились АГ, ИМТ, возраст и дислипидемия [9].

Особенностью нашего исследования стали также временные сроки пребывания пациентов на стационарном лечении. В исследование включались данные больных, госпитализированных с 2019 по 2022 г., что преимущественно соответствовало периоду пандемии COVID-19 и постковидному периоду. Этот период времени ознаменовался вынужденной изоляцией пациентов, сокращением количества госпитализаций с целью минимизации внутрибольничного инфицирования, что приводило к задержке в обращении больных, нарушениям их маршрутизации и соответственно к снижению качества оказания медицинской помощи. Изучение взаимосвязи СДС и пандемии COVID-19 проводилось также в работе Anichini R. et al. Ее авторы проанализировали изменения мировых триажных систем в период пандемии и их отражение на исходах СДС [10]. Исследование Elmehraoui O. et al. было посвящено изучению особенностей ведения пациентов с СД2 в период пандемии. В изученной популяции, состоявшей из 720 человек, поражение стопы в период пандемии было выявлено у 5,1% пациентов, что, возможно, ассоциировано с тем, что лишь у 137 больных имелась возможность оценки гликированного гемоглобина во время карантина [11].

#### **Клиническая значимость результатов**

Полученные нами данные имеют высокую клинико-практическую значимость, так как в современной отечественной и зарубежной литературе подобные исследования представлены в небольшом количестве.

#### **Ограничения исследования**

Как уже отмечалось выше, ограничениями представленного исследования были относительно небольшая численность пациентов с СД1, обусловленная невысокой распространенностью этой формы диабета в общей популяции, а также включение в исследуемую выборку пациентов, госпитализированных в Центр спасения конечностей в состоянии декомпенсации, что является препятствием к экстраполяции результатов на общую популяцию пациентов с СДС. Не менее существенным ограничением является ретроспективный характер исследования, что не позволило оценить ряд параметров, в том числе в динамике.

#### **Направления дальнейших исследований**

В рамках дальнейших исследований планируется сопоставление полученных результатов с данными поступающих в Центр спасения конечностей пациентов без СД с целью выявления влияния диабета на особенности патологии нижних конечностей у госпитализированных больных. Также планируется расширение выборки пациентов с СД1.

## Заключение

Таким образом, СДС представляет собой сложное и многофакторное заболевание, сопровождающееся значительными морфофункциональными изменениями. Актуальность этой проблемы определяется высоким уровнем заболеваемости и инвалидизации пациентов, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Своевременное выявление факторов, предрасполагающих к развитию СДС, и ранняя интервенция могут значительно снизить

риск возникновения серьезных осложнений, включая ампутации. Комплексный подход к ведению пациентов, включающий как медикаментозную терапию, так и хирургические методы, а также реабилитационные мероприятия, — необходимое условие для достижения положительных результатов. Внимание к профилактике и лечению СДС должно занимать центральное место в управлении как СД1, так и СД2: это позволит повысить качество жизни пациентов и снизить экономические затраты, связанные с данным осложнением диабета.

## Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б. 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.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерально-го регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035
- Галстян Г.Р., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бондаренко О.Н., Джемилова З.Н., Дороница Л.П. с соавт. Спасение нижних конечностей у больных сахарным диабетом: невозможное возможно. Сахарный диабет. 2025;28(1):56–67. doi: 10.14341/DM13245.
- Amini MR, Sanjari M, Mohajeri Tehrani MR, Nasli E, Yazdanpanah L, Mousavi Z et al. Evaluation of foot self-care status and foot screening problems in patients with diabetes in Iran: A national multicenter study. BMC Endocr Disord. 2023;23(1):178. doi: 10.1186/s12902-023-01401-7.
- Alotaibi A, Alqhtani N, Alluhamid A, Alhomaidan L, Alwabel M, Algurafi A et al. Awareness of diabetic patients in the Qassim Region about diabetic foot and its complications. Cureus. 2024;16(1):e52306. doi: 10.7759/cureus.52306.
- Taksande BA, Thote M, Jajoo UN. Knowledge, attitude, and practice of foot care in patients with diabetes at central rural India. J Family Med Prim Care. 2017;6(2):284–87. doi: 10.4103/2249-4863.219994.
- Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. Diabetologia. 2020;63(10):2040–48. doi: 10.1007/s00125-020-05211-7.
- Oropallo A, Lantis J, Martin A, Al Rubaiay A, Wang N. Wound care during the COVID-19 pandemic: Improving outcomes through the integration of telemedicine. J Wound Care. 2021;30(Suppl2):S12–S17. doi: 10.12968/jowc.2021.30.Sup2.S12.
- Rosboth S, Lechleitner M, Oberaigner W. Risk factors for diabetic foot complications in type 2 diabetes – a systematic review. Endocrinol Diabetes Metab. 2020;4(1):e00175. doi: 10.1002/edm2.175.
- Anichini R, Cosentino C, Papanas N. Diabetic foot syndrome in the COVID-19 era: How to move from classical to new approaches. Int J Low Extrem Wounds. 2022;21(2):107–10. doi: 10.1177/15347346221081572.
- Elmehraoui O, Berrabeh S, Messaoudi N, Derkaoui N, Zerrouki D, Rouf S, Latrech H. Monitoring of type 2 diabetic patients during the 'Covid 19' pandemic by teleconsultation. Ann Med Surg (Lond). 2022;78:103689. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103689.

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

**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

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

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

\*Автор, ответственный за переписку: anna\_kochina\_@mail.ru

Рукопись получена 01.08.2025. Рецензия получена 15.09.2025. Принята к публикации 05.10.2025.

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

**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

**\*Anna S. Teplova** — Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anna\_kochina\_@mail.ru ORCID: 0000-0002-6826-5924

**Tanzila T. Mayarbieva** — Assistant of the Department of Endocrinology of the Department of Endocrinology of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), e-mail: maarbievatanzila@gmail.com ORCID: 0009-0006-2826-4659

\*Corresponding author: anna\_kochina\_@mail.ru

Received: 01.08.2025. Revision Received: 15.09.2025. Accepted: 05.10.2025.



# Влияние диабетической периферической полинейропатии на отдаленный исход у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Корнева К.Г., Сазанова Н.М., Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Шлякова А.А.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

**Актуальность.** Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) признана наиболее распространенным микрососудистым осложнением диабета, приводящим к развитию болевого синдрома, нарушению чувствительности и двигательной функции. Роль ДПН как самостоятельного фактора, влияющего на смертность у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) изучена недостаточно.

**Цель.** Оценить влияние ДПН на частоту смерти у пациентов с СД2 в течение 5 лет.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое неконтролируемое исследование с участием 496 пациентов с СД2, госпитализированных в эндокринологическое отделение. Оцениваемым исходом считали смерть от всех причин. Средний период наблюдения составил 1701 ± 338 дней. У пациентов изучались клинико-анамнестические данные, оценивались результаты биохимических показателей крови, степень тяжести клинической симптоматики и неврологического дефицита с применением специальных шкал и опросников.

**Результаты.** За пятилетний период наблюдения умер 81 пациент (16,3%). Возраст старше 70 лет, снижение вибрационной чувствительности более 2 баллов и перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ) были связаны с неблагоприятным исходом. У больных старше 70 лет и у пациентов с ОИМ в анамнезе наблюдалось увеличение риска смерти в 2,5 раза. Показатель вибрационной чувствительности более 2 баллов ассоциировался с увеличением неблагоприятного исхода в 1,8 раза. Также была введена и выполнена балльная оценка предикторов смертельного исхода, проведен ROC-анализ для балльной прогностической модели. Площадь под ROC-кривой составила 0,696 (95% доверительный интервал: 0,629–0,760,  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Определение вибрационной чувствительности – простой и доступный в клинической практике тест, позволяющий не только диагностировать ДПН, риск развития синдрома диабетической стопы, но и оценить долгосрочный прогноз у пациентов с СД2. На основании определения вибрационной чувствительности предложена балльная система прогнозирования риска смерти в течение 5 лет.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, диабетическая периферическая нейропатия, риск смерти.

**Для цитирования:** Корнева К.Г., Сазанова Н.М., Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Шлякова А.А. Влияние диабетической периферической полинейропатии на отдаленный исход у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 19–25. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-03



## Influence of diabetic peripheral polyneuropathy on long-term outcome in patients with type 2 diabetes

Korneva K.G., Sazanova N.M., Pochinka I.G., Strongin L.G., Shlyakova A.A.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

**Background.** Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is recognized as the most prevalent microvascular complication of diabetes leading to the development of pain syndrome, sensory impairment, and motor function disturbance. The role of DPN as an independent factor influencing mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains insufficiently studied.

**Aim.** To assess the impact of DPN on the frequency of death in patients with T2DM over a period of five years.

**Material and methods.** A single-center uncontrolled study was conducted involving 496 patients with T2DM who were hospitalized in the endocrinology department. The evaluated outcome was all-cause mortality. The average follow-up period was 1701 ± 338 days. Clinical and anamnestic data were collected from the patients, laboratory studies of biochemical blood parameters were performed, and the severity of clinical symptoms and neurological deficits were assessed using special scales and questionnaires.

**Results.** During the five-year observation period, 81 patients (16.3%) died. Age over 70 years old, decrease in vibration perception threshold (VPT) by more than 2 points, and history of acute myocardial infarction (AMI) were associated with adverse outcomes. For patients aged over 70 years and those with previous AMI, there was a 2.5-fold increased risk of death. VPT scores exceeding 2 points were associated with an 1.8-fold increase in unfavorable outcomes. A scoring system for predictors of fatal outcomes was introduced. An ROC analysis was conducted for the predictive scoring model. The area under the ROC curve was 0.696 (95% CI: 0.629–0.760,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Assessment of VPT is a simple test available in clinical practice that not only allows diagnosing DPN and predicting the risk of developing diabetic foot syndrome but also evaluating long-term prognosis in patients with T2DM. Based on measuring VPT, a point-based system for predicting the risk of death within 5 years has been proposed.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy, risk of death.

**For citation:** Korneva K.G., Sazanova N.M., Pochinka I.G., Strongin L.G., Shlyakova A.A. Influence of diabetic peripheral polyneuropathy on long-term outcome in patients with type 2 diabetes. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 19–25. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-03

## Введение

Хроническая гипергликемия при сахарном диабете ассоциирована с развитием как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений. Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) признана наиболее распространенным микрососудистым осложнением, приводящим к развитию болевого синдрома, нарушению чувствительности и двигательной функции. Недавнее международное исследование, выполненное в 14 странах, показало, что средняя распространенность ДПН среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) составила 26,7%, со значительной вариабельностью (от 0,58 до 79,6%) в разных странах. В России это осложнение имели 54,8% участников исследования [1]. По данным Российского регистра, ДПН зарегистрирована у 18,6% пациентов с СД2 с колебаниями частоты ее встречаемости от 0,1 до 42,4% случаев в зависимости от региона [2].

Скрининг ДПН рекомендуется проводить всем пациентам с впервые выявленным СД2, и далее ежегодно. Оценка симптомов должна включать сбор анамнеза и исследование температурной, вибрационной, болевой и тактильной чувствительности с использованием контролируемых физиологических стимулов [3].

ДПН в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей вызывает развитие синдрома диабетической стопы, к проявлениям которого относятся язвы и гангрена нижних конечностей. Риск ампутаций у больных с диабетом в 22 раза выше в сравнении с общей популяцией. В 80% случаев ампутациям предшествует формирование язвы стопы, что увеличивает риск смерти почти в 2 раза [4]. При этом роль ДПН как самостоятельного фактора, влияющего на смертность у больных СД2, изучена недостаточно.

## Цель исследования

Оценить влияние ДПН на частоту смерти у пациентов с СД2 в течение 5 лет.

## Материал и методы

Проведено 5-летнее одноцентровое обсервационное неконтролируемое исследование, включившее 496 пациентов с СД2, госпитализированных в эндокринологическое отделение ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13» г. Нижнего Новгорода для коррекции сахароснижающей терапии. Набор пациентов осуществлялся с октября 2016 г. по апрель 2018 г. путем сплошного включения, анализ оценки исхода выполнялся в декабре 2023 г. Оцениваемым исходом считали смерть от всех причин. Средний период наблюдения составил  $1701 \pm 338$  дней.

**Критерии включения:** наличие СД2, подписание пациентом информированного согласия об участии в исследовании.

**Критерии исключения:** отказ пациента от подписания информированного согласия об участии в исследовании.

У участников были собраны клиничко-анамнестические данные, проведены лабораторные исследования показателей глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), креатинина с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI.

При клиническом обследовании пациентов оценивалась степень тяжести клинической симптоматики и неврологического дефицита с применением специальных шкал и опросников: общей шкалы неврологических симптомов Total Symptom Score (TSS/TCC; Ziegler D., 1997) для оценки выраженности симптомов; шкалы нейропатического симптоматического счета Neuropathy Symptomatic Score (NSS/HCC, Grant J.A., 1999), определяющей наличие симптомов (>3 баллов), их локализацию и время возникновения; шкалы нейропатического дисфункционального счета Neuropathy Disability Score (NDS/НДС, Young M.J., 1986), определяющей тяжесть неврологического дефицита и риск возникновения синдрома диабетической стопы.

Болевую чувствительность исследовали посредством болевой стимуляции неврологической иглой, температурную — с использованием термического наконечника Tip-Term, тактильную — при помощи монофиламента массой 10 г. Для температурной, болевой и тактильной чувствительности рассчитывалась средняя сумма значений по обоим нижним конечностям в баллах в зависимости от уровня нарушения чувствительности.

Вибрационная чувствительность оценивалась градуированным камертоном с частотой вибрации 128 Гц от 0 до 8 условных единиц на медиальной поверхности головки первой плюсневой кости и лодыжке с последующим переводом в баллы и расчетом среднего значения по обоим нижним конечностям. Сумма средних значений каждого вида чувствительности и каждого периферического рефлекса на каждой конечности составляла сумму баллов НДС. Наличие ДПН устанавливалось при результате по шкале НДС >4 баллов [5, 6].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ SPSS (версия 26) и MedCalc (версия 23.0.9). Количественные данные представлены в виде медиан и квартилей (М [25; 75]), категориальные данные — в виде частот (%). Анализ сравнения в группах проводился с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни, таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  Пирсона, анализ выживаемости — методом Каплана — Майера. Прогнозирование риска наступления события выполнялось посредством регрессионного анализа и регрессии Кокса. С помощью ROC-анализа определялся оптимальный порог разделения исследуемых переменных, анализировались чувствительность и специфичность. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (ЛЭК) при ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13» г. Нижнего Новгорода (выписка из протокола № 2 от 17.02.2025).

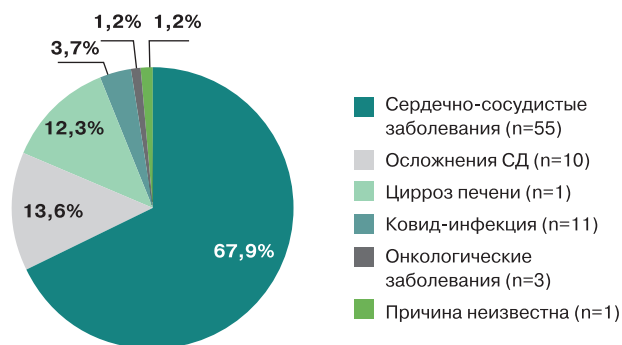
## Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*. В выборке количественно преобладали женщины – 77%. Средний возраст пациентов составил  $63,1 \pm 9,1$  года. Более чем у половины пациентов были диагностированы ожирение и сердечно-сосудистые заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Треть пациентов имели микрососудистые осложнения сахарного диабета, такие как ретинопатия и нефропатия. У большинства участников наблюдались артериальная гипертензия, дислипидемия и неудовлетворительные показатели компенсации углеводного обмена.

Частота ДПН варьировала в зависимости от используемой шкалы. Симптоматическая ДПН по шкале НСС (>3 баллов) была зарегистрирована в 76,2%, по шкале ТСС (>1 балла) – в 82,5% случаев. Для шкалы НДС (>4 баллов) этот показатель был ниже – 71,3% случаев. У пациентов с отсутствием нейропатических жалоб (<3 баллов по шкале НСС и <1 балла по шкале ТСС) в 15,8 и 13,1% случаев соответственно наблюдались

те или иные нарушения чувствительности по шкале НДС (>4 баллов).

За 5-летний период наблюдения умер 81 пациент, что составило 16,3% от общего числа участников исследования. Более чем у половины больных причиной смерти были сердечно-сосудистые заболевания (ОНМК, ОИМ, ХСН). Среди осложнений СД2 у трети пациентов причиной смерти стала гангрена нижней конечности. Частота различных причин смерти в исследованной когорте представлена на *рисунке 1*.



**Рисунок 1.** Причины смерти в исследованной когорте пациентов с сахарным диабетом 2 типа. СД – сахарный диабет

Больные в группе неблагоприятного исхода характеризовались старшим возрастом, большей длительностью СД2, большей частотой применения инсулинотерапии в качестве сахароснижающего лечения, наличием диабетической ретинопатии, сердечно-сосудистых заболеваний, снижением функции почек, а также более высокой частотой нарушений чувствительности, оцененной по шкале НДС (*табл. 2*).

Распространенность и выраженность симптомов ДПН по шкале ТСС >1 балла оказалась сопоставимой среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходами (81,8 против 86,4%;  $p > 0,05$ ). Процентное соотношение пациентов с наличием признаков ДПН по шкале НСС >3 баллов также не имело статистически достоверных различий (76,4 против 75,3%;  $p > 0,05$ ). При этом частота нарушений различных видов чувствительности, оцененная по шкале НДС >4 баллов, различалась между группами исхода (64,5 против 79%;  $p = 0,011$ ).

С помощью ROC-анализа была оценена диагностическая значимость применявшихся шкал относительно конечных клинических исходов. Площадь под ROC-кривой для шкалы ТСС составила 0,552 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,507–0,597;  $p > 0,05$ ), а для шкалы НСС – 0,503 (95% ДИ: 0,458–0,548;  $p > 0,05$ ), что свидетельствует о низкой дискриминационной способности этих шкал. Напротив, шкала НДС показала предсказанную точность с площадью под ROC-кривой 0,631 (95% ДИ: 0,586–0,674;  $p < 0,001$ ), при этом оптимальное значение cut-off в максимальной точке Юдена составило 7,75 баллов, обеспечивая чувствительность 63% и специфичность 62%.

Параметры, по которым группы исхода статистически значимо различались, были включены в одно-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика участников исследования (n = 496)

Признак	Показатель, % (n)/ Me [Q1;Q3]
Длительность СД2, лет	10 [6; 15]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,0 [29,4; 37,0]
Ожирение	72,3 (358)
Инсулинотерапия	51,3 (255)
Диабетическая ретинопатия	39,1 (194)
Диабетическая нефропатия	30,2 (150)
Диабетическая нейропатия	98,8 (490)
Курение	5,6 (28)
Артериальная гипертензия	94,6 (469)
ИБС	57,6 (286)
Перенесенный ОИМ	13,1 (65)
ХСН	57 (283)
HbA1c, %	9,3 [8,2; 10,2]
Глюкоза натощак, ммоль/л	8 [6,8; 9,8]
ОХС, ммоль/л	5,8 [4,8; 6,8]
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,5; 3]
ЛПНП, ммоль/л	3,7 [3; 4,5]
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]
Креатинин, ммоль/л	84,2 [72,1; 95,6]
СКФ, мл/мин.	70 [57; 80]

**Примечание:** СД2 – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; HbA1c – гликированный гемоглобин; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Характеристика исследованных больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от исхода

Параметр	Благоприятный исход (n = 415)	Неблагоприятный исход (n = 81)	p
Женщины, %	78,6	70,4	0,108
Возраст, лет	63 [57; 68]	67 [46; 87]	<b>&lt;0,001</b>
АГ, %	94,9	93,5	
ИБС, %	54,3	72,7	<b>0,003</b>
ХСН, %	53,6	72,2	<b>0,006</b>
Перенесенный ОИМ, %	10,2	26	<b>&lt;0,001</b>
Ожирение, %	73,4	66,7	0,213
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33 [29,5; 37]	32 [29; 36,6]	0,237
Длительность СД2, годы	10 [6; 15]	12 [8; 19]	0,033
Инсулинотерапия, %	48,8	64,2	0,011
Диабетическая ретинопатия, %	38,7	40,8	0,921
Диабетическая нефропатия, %	27,5	43,4	<b>0,006</b>
Диабетическая нейропатия, %	98,6	100	0,964
HbA1c, %	9,4 [8,2; 10,2]	9,1 [8,2; 10,5]	0,887
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,9 [6,8; 9,8]	8,2 [6,9; 10,3]	0,236
Холестерин общий, ммоль/л	5,8 [4,9; 6,9]	5,5 [4,7; 6,4]	0,074
ЛПНП, ммоль/л	3,7 [3; 4,5]	3,7 [3; 4,4]	0,475
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1; 1,4]	1,2 [1; 1,4]	0,949
ТГ, ммоль/л	2,2 [1,5; 3]	1,7 [1,4; 2,8]	<b>0,013</b>
Креатинин, мкмоль/л	82,2 [71,8; 93,6]	91,3 [77,9; 108,5]	<b>0,001</b>
СКФ, мл/мин.	70 [58; 81]	62 [50; 77]	<b>0,004</b>
ВАШ боли, балл	3 [0; 10]	3 [0; 5]	0,302
Шкала НСС, балл	5 [3; 7]	4 [2,5; 7]	0,945
Шкала НСС покалывание, балл	1 [0; 1]	1 [0; 1,5]	0,480
Шкала НСС жжение, балл	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,652
Шкала НСС онемение, балл	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,878
Шкала НСС ноющая боль, балл	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,841
Шкала НСС гиперестезии, балл	0 [0; 0,5]	0 [0; 1]	0,132
Шкала НСС судороги, балл	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,149
Шкала ТСС, балл	3,66 [3; 6,66]	4,3 [2,2; 7,2]	0,128
Шкала ТСС жжение, балл	0 [0; 2]	0 [0; 2]	0,832
Шкала ТСС боль, балл	1 [0; 2,33]	2 [0; 2,33]	0,084
Шкала ТСС покалывание, балл	1 [0; 2]	1,33 [0; 2]	0,080
Шкала ТСС онемение, балл	1 [0; 2,33]	1 [0; 2,33]	0,553
Шкала НДС >4 баллов, %	64,5	79	<b>0,011</b>
Шкала НДС рефлексы >0 баллов, %	71,2	74,1	0,429
Шкала НДС тактильная чувствительность >0 баллов, %	22,2	40,7	<b>&lt;0,001</b>
Шкала НДС болевая чувствительность >0 баллов, %	22,1	34,6	<b>0,013</b>
Шкала НДС температурная чувствительность >0 баллов, %	61,2	75,3	<b>0,001</b>
Шкала НДС вибрационная чувствительность >2 баллов	36,5	56,3	<b>0,001</b>

**Примечание:** АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобин; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; НСС – шкала нейропатического функционального счета; ТСС – шкала общего симптоматического счета; НДС – шкала нейропатического дисфункционального счета.



**Таблица 3. Однофакторный регрессионный анализ исходов у исследованных пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Параметр	Относительный риск [95% доверительный интервал]	p
Возраст	1,059 [1,032–1,087]	0,000
ХСН	2,216 [1,312–3,743]	0,003
ПИКС	2,598 [1,561–4,325]	0,000
Длительность СД2	1,029 [1,001–1,057]	0,042
Лечение инсулином	1,766 [1,121–2,781]	0,014
ДАРП	1,847 [1,173–2,907]	0,008
ТГ	0,925 [0,799–1,072]	0,303
СКФ	0,983 [0,971–0,995]	0,008
НДС	1,079 [1,036–1,124]	0,000
Тактильная чувствительность	1,421 [1,146–1,763]	0,001
Болевая чувствительность	1,205 [1,019–1,426]	0,029
Температурная чувствительность	1,257 [1,110–1,423]	0,000
Вибрационная чувствительность	1,361 [1,146–1,616]	0,000

**Примечание:** ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ДАРП – диабетическая ретинопатия; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НДС – шкала нейропатического дисфункционального счета.

**Таблица 4. Результаты многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса**

Признак	$\beta$	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Возраст старше 70 лет	0,928	2,530	1,575–4,067	0,001
Перенесенный острый инфаркт миокарда	0,941	2,563	1,523–4,311	0,000
Снижение вибрационной чувствительности более 2 баллов	0,603	1,828	1,154–2,896	0,010

факторный регрессионный анализ. Все включенные в анализ параметры, за исключением уровня ТГ, достигли статистической значимости, что указывает на их существенный вклад в развитие неблагоприятного исхода (табл. 3).

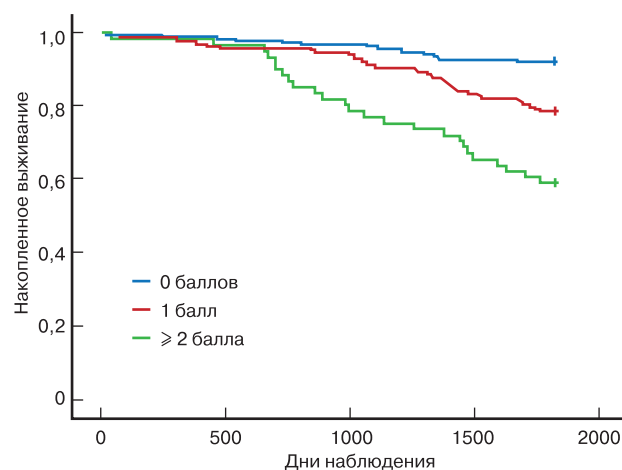
Дискриминационная способность количественных признаков, по которым оценивалась статистическая значимость при прогнозировании смертельного исхода, была оценена с помощью анализа ROC-кривых. Для определения оптимальной точки разделения использовался индекс Юдена. С помощью регрессии Кокса был выполнен анализ путем пошагового включения переменных. Конечная модель включала 3 фактора: возраст старше 70 лет, перенесенный ОИМ и показатель вибрационной чувствительности более 2 баллов. Согласно корреляционной матрице, корреляции между предикторами составили  $<0,2$ , что исключает взаимодействие переменных, способных оказать влияние на полученную модель (табл. 4).

Возраст старше 70 лет, снижение вибрационной чувствительности более 2 баллов и перенесенный ОИМ были ассоциированы с неблагоприятным исходом. У больных старше 70 лет и у пациентов с ОИМ в анамнезе наблюдается увеличение риска смерти в 2,5 раза. Показатель вибрационной чувствительности более 2 баллов связан с увеличением неблагоприятного исхода в 1,8 раза.

Нами была введена балльная оценка предикторов смертельного исхода. Коэффициенты уравнения регрессии ( $\beta$  в табл. 4) округлены до целых чисел, каждому из обсуждаемых предикторов был присвоен 1 балл.

В результате получена следующая шкала с диапазоном от 0 до 3: 0 баллов – отсутствие предикторов; 1 балл – наличие 1 предиктора; 2 балла – наличие 2 предикторов; 3 балла – наличие 3 предикторов.

При проведении ROC-анализа для балльной прогностической модели площадь под ROC-кривой составила 0,696 (95% ДИ 0,629–0,760;  $p < 0,001$ ). Пороговое значение в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, равнялось 2 баллам. При уровне баллов  $\geq 2$  чувствительность модели составляет 17,6%, специфичность – 86,2%. На рисунке 2 представлены кривые выживаемости пациентов с разным количеством баллов.

**Рисунок 2. Кривые выживаемости Каплана – Майера по балльной модели оценки предикторов смертельного исхода ( $p < 0,001$ )**

## Обсуждение

В представленной работе исследовалось влияние ДПН на отдаленный клинический прогноз у пациентов с СД2. На основании клинических жалоб частота ДПН, оцененная суммарно с помощью трех нейропатических шкал, составила около 67%, что согласуется с другими данными [7]. В группах с неблагоприятным исходом наблюдалось снижение всех видов чувствительности, определенных по шкале НДС. Однако выраженность и тяжесть нейропатических жалоб по шкалам ТСС и НСС была сопоставима и не различалась в группах. Чувствительность и специфичность скрининговых тестов для диагностики нейропатии имеют достаточно большие вариации, однако при субклинических бессимптомных формах ДПН применение количественной оценки нарушений чувствительности с помощью шкалы НДС увеличивало вероятность положительного диагноза ДПН, что подчеркивает необходимость использования дополнительных физиологических стимулирующих неврологических тестов даже в отсутствии жалоб пациента [8].

Кроме того, применение шкалы НДС, в отличие от оценки субъективных жалоб по шкалам НСС и ТСС, показало потенциальную способность предсказывать неблагоприятный клинический исход, хотя чувствительность и специфичность этого метода оказались не очень высокими.

Мы обнаружили, что старший возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, длительность СД2, необходимость инсулинотерапии, а также снижение всех видов чувствительности, верифицированное при помощи шкалы НДС, связаны с повышенным риском смерти. Продолжительность СД2 безусловно ассоциируется с увеличением частоты микрососудистых осложнений. В одном из исследований диабетическая ретинопатия, снижение функции почек и наличие автономной, но не диабетической полинейропатии, были связаны с сокращением ожидаемой продолжительности жизни на 1,3–2,6 года и обладали синергическим эффектом [9]. Наши наблюдения также подтверждают неблагоприятное влияние на выживаемость диабетической ретинопатии и нефропатии. Дополнительно было выявлено, что в группе неблагоприятного исхода доля пациентов с нарушениями чувствительности, но не сухожильными рефлексамися оказалась достоверно выше по всем видам этих нарушений.

В соответствии с результатами однофакторного регрессионного анализа возраст, длительность СД2, лечение инсулином, наличие микрососудистых и сердечно-сосудистых событий, снижение почечной функции значимо влияли на общую выживаемость, что указывало на существенную роль этих переменных. Нарушения всех видов чувствительности по шкале НДС, особенно тактильной и вибрационной, также ассоциировались с неблагоприятным исходом. В одном из исследований наличие ДПН в 1,7 раза увеличивало смертность от всех причин и в 3,8 раза — у пациентов с длитель-

ностью диабета 10 лет и более. Данные научных работ свидетельствуют, что снижение чувствительности, особенно вибрационной, при ДПН может выступать недооцененным фактором риска общей смертности у пациентов с СД2 [10].

Механизмы повышенного риска смертельного исхода у пациентов с ДПН могут включать несколько аспектов. Снижение периферической чувствительности способствует повышенному риску незначительных травм стоп. Длительное игнорирование таких повреждений ведет к формированию трудноизлечимых язвенных дефектов, инфекционному локальному и генерализованному процессу. ДПН служит не только основным фактором риска развития синдрома диабетической стопы и последующих ампутаций нижних конечностей, но и ассоциируется со снижением выживаемости даже в отсутствии предшествующих язвенных дефектов или ампутаций [11]. Это может быть связано с тем, что ДПН является маркером системной нейропатии, в том числе автономной. Автономная нейропатия сопряжена с нарушением адаптации частоты сердечных сокращений, рефлекторной регуляции артериального давления, с повреждением мелких сосудов миокарда и кардиомиоцитов, что повышает риск развития хронической сердечной недостаточности и инфаркта миокарда, аритмий, безболевой ишемии миокарда и внезапной сердечной смерти [12]. Также ДПН связана с атеросклеротическим поражением артерий — основной причиной смерти у больных с СД 2. Нейропатия мелких волокон непосредственно участвует в формировании эндотелиальной дисфункции, что является важной предпосылкой возрастания риска сердечно-сосудистых заболеваний [13].

ДПН может быть маркером других тесно связанных между собой микрососудистых осложнений. Так, прогрессирующая диабетическая болезнь почек формирует ряд неблагоприятных нарушений (артериальную гипертензию, гипоксию тканей, электролитные нарушения), ассоциированных с увеличением риска смерти [14]. Совокупность перечисленных выше механизмов объясняет высокую смертность пациентов с ДПН.

Полученная многофакторная модель позволила установить синергический эффект комбинации таких факторов, как возраст, перенесенный ОИМ и снижение вибрационной чувствительности, в отношении смертности от всех причин, что подтверждает клиническую ценность комплексного скрининга у пациентов с СД2 для лучшей стратификации риска неблагоприятного прогноза. Более низкие показатели вибрационной чувствительности (<2 балла) и возраст <70 лет указывали на возможное снижение риска неблагоприятного исхода в данной когорте. Иными словами, более легкие формы нарушений вибрационной чувствительности и младший возраст не попадут в группу неблагоприятного исхода и будут пропущены. Тем не менее определение вибрационной чувствительности при использовании шкалы НДС в целом имеет положительную

прогностическую ценность 90,3% с чувствительностью 50% и специфичностью 84,2% в диагностике ДПН, что свидетельствует о низкой частоте ложноположительных результатов [15]. Было показано, что такие факторы, как возраст, диабетическая ретинопатия и нефропатия, равно как и перенесенный ОИМ, повышают вероятность развития ДПН, что подчеркивает важность выявления последней при вышеуказанных ассоциированных состояниях [16]. В свою очередь, согласно предложенной балльной оценке предикторов неблагоприятного исхода, лишь 14% пациентов при наличии комбинации возраст + перенесенный ОИМ +

снижение вибрационной чувствительности >2 баллов будут классифицированы как ложноотрицательные.

## Заключение

Оценка вибрационной чувствительности – простой и доступный в клинической практике тест, позволяющий не только диагностировать ДПН, риск развития синдрома диабетической стопы, но и оценивать долгосрочный прогноз у пациентов с СД2. На основании определения вибрационной чувствительности предложена балльная система прогнозирования риска смерти в течение 5 лет.

## Литература/References

- Lu Y, Xing P, Cai X, Luo D, Li R, Lloyd C et al. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: Estimates of the INTERPRET-DD Study. *Front Public Health*. 2020;8:534372. doi: 10.3389/fpubh.2020.534372.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. doi: 10.14341/DM8664.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б. 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.
- Lazzarini PA, Rasovic KM, Meloni M, van Netten JJ. A new declaration for feet's sake: Halving the global diabetic foot disease burden from 2% to 1% with next generation care. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3747. doi: 10.1002/dmrr.3747.
- Yu Y. Gold standard for diagnosis of DPN. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:719356. doi: 10.3389/fendo.2021.719356.
- Григорьева В.Н., Белова А.Н. Клиническое неврологическое обследование. Учебное пособие. М.: Практическая медицина. 2018; 400 с. ISBN: 978-5-98811-373-7.
- Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н., Гурьева И.В., Чурюканов М.В., Строков И.А. с соавт. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов. *Сахарный диабет*. 2019;22(4):305–327. doi: 10.14341/DM9625.
- Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:671257. doi: 10.3389/fendo.2021.671257.
- Sacchetta L, Chiriac M, Nesti L, Leonetti S, Forotti G, Natali A et al. Synergistic effect of chronic kidney disease, neuropathy, and retinopathy on all-cause mortality in type 1 and type 2 diabetes: A 21-year longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):233. doi: 10.1186/s12933-022-01675-6.
- Hicks CW, Wang D, Matsushita K, Windham BG, Selvin E. Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults: A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2021;174(2):167–74. doi: 10.7326/M20-1340.
- Rastogi A, Goyal G, Kesavan R, Bal A, Kumar H, Mangalanadanam et al. Long term outcomes after incident diabetic foot ulcer: Multicenter large cohort prospective study (EDI-FOCUS investigators) epidemiology of diabetic foot complications study: Epidemiology of diabetic foot complications study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108113. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108113.
- Тюрюпов М.С., Однокол П.О., Кутелев Г.Г., Комарова У.А. Новый лик сахарного диабета – нарушения ритма и проводимости. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2024;43(2):193–201. doi: 10.17816/rmmar627539.
- Ando A, Miyamoto M, Saito N, Kotani K, Kamiya H, Ishibashi S, Tavakoli M. Small fibre neuropathy is associated with impaired vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:653277. doi: 10.3389/fendo.2021.653277.
- Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.). *Сахарный диабет*. 2023;26(5):404–417. doi: 10.14341/DM13090.
- Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Beccia D, Brin C, Alfano M et al. Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: Pathogenetic mechanisms and diagnostic options. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3554. doi: 10.3390/ijms24043554.
- Peto A, Toth LI, Hernyak M, Lorincz H, Molnar A, Nagy AC et al. Correlations between distal sensorimotor polyneuropathy and cardiovascular complications in diabetic patients in the North-Eastern region of Hungary. *PLoS One*. 2024;19(7):e0306482. doi: 10.1371/journal.pone.0306482.

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

**Корнева Ксения Георгиевна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3293-4636; eLibrary SPIN: 5945-3266; e-mail: ksenkor@mail.ru

**\*Сазанова Надежда Михайловна** – ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0182-1156; eLibrary SPIN: 9873-1140; e-mail: dubininanm@yandex.ru

**Починка Илья Григорьевич** – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5709-0703; eLibrary SPIN: 8743-7793; e-mail: pochinka4@yandex.ru

**Стронгин Леонид Григорьевич** – д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-2645-2729; Researcher ID: ABD-1913-2020; Scopus Author ID: 6506336513; eLibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

**Шлякова Анна Андреевна** – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-8421-8688; eLibrary SPIN: 6668-8549; e-mail: anna.shlyakova@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку: dubininanm@yandex.ru

**Рукопись получена 03.08.2025. Рецензия получена 15.09.2025. Принята к публикации 10.10.2025.**

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

**Kseniya G. Korneva** – C. Sci (Med), Associate Professor, Department of endocrinology and internal medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0003-3293-4636; eLibrary SPIN: 5945-3266; e-mail: ksenkor@mail.ru

**\*Nadezhda M. Sazanova** – Assistant at the Department of endocrinology and internal medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0002-0182-1156; eLibrary SPIN: 9873-1140; e-mail: dubininanm@yandex.ru

**Ilya G. Pochinka** – D. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of endocrinology and internal medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0001-5709-0703; eLibrary SPIN: 8743-7793; e-mail: pochinka4@yandex.ru

**Leonid G. Strongin** – D. Sci. (Med.), Professor, Department of endocrinology and internal medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0003-2645-2729; Researcher ID: ABD-1913-2020; Scopus Author ID: 6506336513; eLibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

**Anna A. Shlyakova** – C. Sci (Med), Assistant, Department of endocrinology and internal medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0001-8421-8688; eLibrary SPIN: 6668-8549; e-mail: anna.shlyakova@mail.ru

\*Corresponding author: dubininanm@yandex.ru

**Received: 03.08.2025. Revision Received: 15.09.2025. Accepted: 10.10.2025.**



# Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа: оптимальные стратегии и место в алгоритмах ведения

Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Левицкая А.Н.

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

Настоящий обзор посвящен анализу роли ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа и сфокусирован на их применении в комбинированной терапии и месте в клинических алгоритмах. Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности иДПП-4 в сочетании с другими сахароснижающими препаратами с особым акцентом на их благоприятный профиль переносимости и низкий риск гипогликемии. Подчеркивается приоритетность использования иДПП-4 у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа с учетом коморбидности и необходимость поддержания качества жизни в этой группе пациентов. Проведен анализ последних исследований, посвященных потенциальному нейропротекторному действию иДПП-4, включая их влияние на когнитивные функции и риск развития деменции.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, гозоглиптин, ситаглиптин, нейропротекция, инкретинотерапия, сахарный диабет у пожилых.

**Для цитирования:** Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Левицкая А.Н. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа: оптимальные стратегии и место в алгоритмах ведения. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 26–35. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-04



## Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination therapy of type 2 diabetes mellitus: Optimal strategies and place in management algorithms

Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Levitskaya A.N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This review analyzes the role of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in the modern treatment strategy for type 2 diabetes mellitus, focusing on their use in combination therapy and their place in clinical algorithms. The issues of efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in combination with other sugar-lowering drugs are considered, with special emphasis on their favorable tolerance profile and low risk of hypoglycemia. The priority of using DPP-4 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus is emphasized, taking into account comorbidity and the need to maintain quality of life. The analysis of recent studies on the potential neuroprotective effects of DPP-4 inhibitors, including their effect on cognitive functions and the risk of dementia, is carried out.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sitagliptin, neuroprotection, incretin therapy, diabetes mellitus in the elderly.

**For citation:** Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Levitskaya A.N. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination therapy of type 2 diabetes mellitus: Optimal strategies and place in management algorithms. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 26–35. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-04

### Введение

За последнее десятилетие парадигма терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) претерпела существенную трансформацию, эволюционировав от преимущественно глюкозоцентрической стратегии к комплексному подходу, включающему контроль массы тела и органопroteкцию. Современные стратегии лечения СД2 направлены не только на достижение целевых показателей гликемического контроля, но и на снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улуч-

шение качества жизни пациентов. Прогрессирующее течение и сложный многофакторный патогенез СД2 определяет поиск оптимальных подходов к комбинированной терапии, учитывающих индивидуальные особенности пациента и спектр плеiotропных эффектов различных классов сахароснижающих средств.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) представляют собой класс пероральных гипогликемических средств, широко применяемых в лечении СД2 на протяжении почти двух десятилетий. Несмотря



на благоприятный профиль безопасности, в частности, низкий риск гипогликемии, хорошую переносимость, нейтральное влияние на вес и удобство применения, им недостает выраженных кардиоренальных преимуществ и эффекта снижения массы тела, которыми обладают другие современные противодиабетические препараты. В то же время в реальной клинической практике иДПП-4 являются самыми часто назначаемыми препаратами среди всех инновационных групп сахароснижающих препаратов (ССП). Так, по данным Федерального регистра больных с сахарным диабетом, за период с 2010 по 2022 г. в терапии СД2 среди новых классов СПП наиболее заметно увеличилась доля именно иДПП-4 — до 13,3%, тогда как для ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) аналогичный показатель составил 8,7%, а для агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) — 1,0%. При этом частота назначения таких традиционных СПП, как препараты сульфонилмочевины, снизилась на 25,8% (с 69,0 до 43,2%) [1]. В большинстве случаев иДПП-4 в указанный период назначались в рамках комбинированной терапии, чаще с метформином, и редко (лишь в 3,2% случаев) в рамках монотерапии [1]. Это подчеркивает сохраняющуюся важную роль иДПП-4 в современных стратегиях лечения СД2.

В данной статье мы проанализируем актуальные сведения об эффективности и безопасности иДПП-4, рассмотрим их роль в комбинированной терапии с другими СПП, а также обсудим место этих лекарственных средств в современном арсенале лечения СД2 с учетом последних данных об их гликемических и внегликемических эффектах.

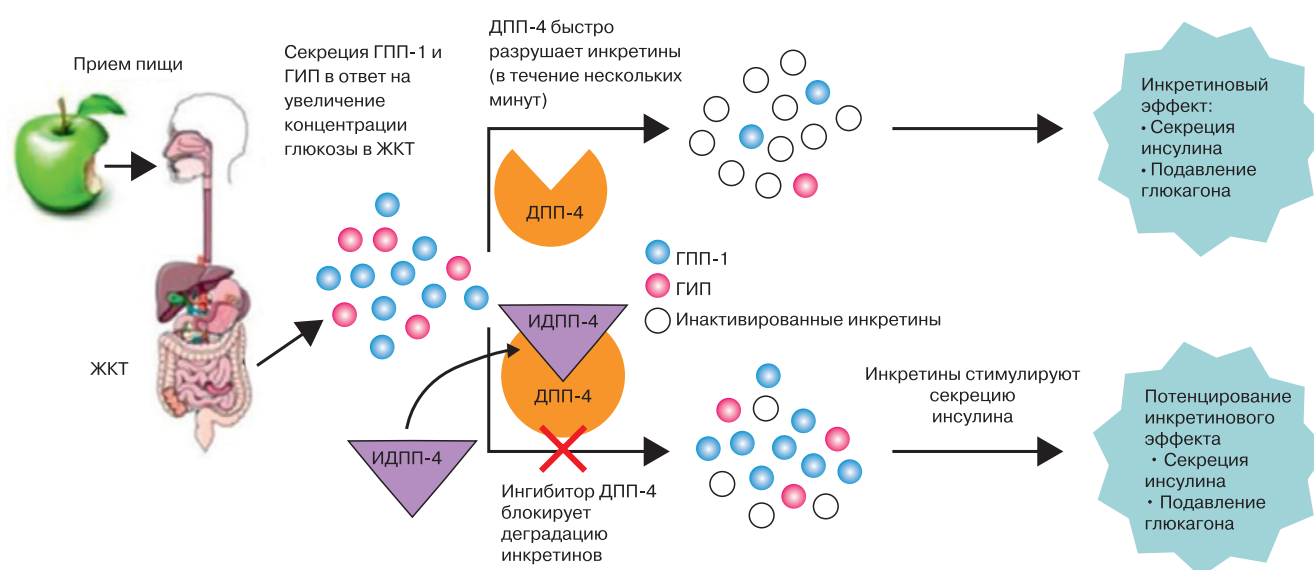
### Инкретиновый эффект в управлении сахарным диабетом 2 типа

В основу концепции инкретинового эффекта, характеризующегося значительно более выраженной секрецией инсулина при пероральном поступлении глюкозы по сравнению с парентеральным изогликемическим введением, легло предположение о существовании кишечных факторов, которые усиливают стимулированную глюкозой секрецию инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Гипотеза о наличии специфических агентов, продуцируемых слизистой оболочкой кишечника в ответ на прием пищи и способных стимулировать высвобождение инсулина из эндокринной части поджелудочной железы, вызывая снижение уровня глюкозы в крови, была впервые сформулирована в начале XX в. С развитием методов радиоиммунологического анализа такая взаимосвязь между кишечником и эндокринной частью поджелудочной железы получила подтверждение, продемонстрировав значительно большее повышение уровня инсулина в плазме при пероральном введении глюкозы по сравнению с внутривенным введением ее эквивалентного количества. По оценкам, инкретиновый эффект обу-

словливает приблизительно 50–70% от общего объема инсулина, секретлируемого в ответ на пероральный прием глюкозы у здоровых лиц [2].

Первым идентифицированным инкретиновым гормоном стал желудочный ингибиторный полипептид (ГИП), выделенный из неочищенных экстрактов тонкого кишечника свиньи и первоначально названный так на основании его ингибирующего эффекта в отношении секреции желудочной кислоты у собак. Однако последующие исследования с использованием более очищенных препаратов ГИП продемонстрировали его способность стимулировать секрецию инсулина у животных и человека при введении в физиологических дозах, что послужило основанием для переименования гормона в «глюкозозависимый инсулиотропный полипептид» при сохранении той же аббревиатуры. ГИП представляет собой пептидный гормон, состоящий из 42 аминокислотных остатков, высвобождаемый из К-клеток тонкого кишечника, преимущественно в ответ на прием жиров (в меньшей степени глюкозы), и потенцирующий стимулированную глюкозой секрецию инсулина посредством специфического рецептора ГИП. Клетки, продуцирующие ГИП, в большинстве своем локализованы в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. Биологически активный ГИП также был обнаружен в  $\alpha$ -клетках поджелудочной железы, что свидетельствует о наличии внутриостровковой коммуникации между  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетками этого органа.

Второй инкретиновый гормон, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), был идентифицирован почти десятилетие спустя после секвенирования генов проглюкагона млекопитающих и комплементарных ДНК. Он является тканеспецифичным продуктом посттрансляционного протеолиза гена проглюкагона, который высвобождается из кишечных L-клеток в ответ на прием пищи и усиливает стимулированную глюкозой секрецию инсулина у человека. ГПП-1 синтезируется в кишечных эндокринных клетках в двух основных молекулярных формах — ГПП-1(7–36) амид и ГПП-1(7–37). В совокупности они обозначаются как интактный биоактивный ГПП-1. Большая часть циркулирующего биологически активного ГПП-1 представлена амидированной формой ГПП-1(7–36), меньшая — биоактивной формой ГПП-1(7–37). ГПП-1 постоянно секретруется из кишечника на низком базальном уровне в состоянии голодания и в промежутках между приемами пищи, а его циркулирующие концентрации увеличиваются примерно в 2–3 раза после еды. ГПП-1 играет множественную роль в метаболическом гомеостазе после всасывания питательных веществ, включая стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина и биосинтеза инсулина, ингибирование секреции глюкагона, а также оказывает ряд дополнительных эффектов на желудочно-кишечный тракт и центральную нервную систему, приводя к замедлению опорожнения желудка и стимуляции чувства насыщения [3].



**Рисунок 1. Механизм действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4.** ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозозависимый инсулиногенный полипептид; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

Фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) представляет собой трансмембранный гликопротеин типа II, широко экспрессирующийся во многих тканях, в том числе в иммунных клетках, почках, печени, поджелудочной железе, жировых клетках. Механизм ее влияния на метаболизм глюкозы и инсулина опосредован расщеплением и инактивацией ГПП-1 и ГИП, что в итоге вызывает уменьшение постпрандиальной секреции инсулина. Наряду с относительной инсулиновой недостаточностью, разрушение инкретинов под действием ДПП-4 сопровождается повышением уровня глюкагона натощак и недостаточным его подавлением после приема углеводов, что также вносит свой вклад в развитие и поддержание гипергликемии. ИДПП-4 (глиптины) – пероральные антигипергликемические средства, которые продлевают период полувыведения инкретиновых гормонов путем подавления активности ДПП-4. Исходя из этого, препараты класса ИДПП-4 влияют на контроль уровня глюкозы посредством нескольких механизмов, включая усиление глюкозозависимой секреции инсулина, повышение утилизации глюкозы периферическими клетками и снижение глюконеогенеза в печени (рис. 1).

В целом ИДПП-4 относятся к ССП с умеренной эффективностью и способностью снижать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,55–0,88% [4]. Несмотря на одинаковый механизм действия, глиптины имеют различия в своих фармакодинамических и фармакокинетических свойствах. Первым представителем этого класса, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СД2 17 октября 2006 г. (для при-

менения в качестве монотерапии или в комбинациях с метформином или тиазолидиндионом), стал ситаглиптин, в последующем на фармацевтическом рынке появился целый ряд других ИДПП-4. В России в первые два десятилетия нового века последовательно были зарегистрированы оригинальные препараты следующих глиптинов – ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, алоглиптина, гозоглиптина, гемиглиптина, эвоглиптина.

Все представители этой группы ССП демонстрируют значительное ингибирование активности ДПП-4 в плазме в течение 5 мин. после приема. Учитывая отсутствие клинически значимого повышения активности в ответ на поступление еды, их можно принимать независимо от приема пищи. Биодоступность ИДПП-4 при приеме внутрь у человека, как правило, высокая (~87% для ситаглиптина, 85% для вилдаглиптина, ~67% для саксаглиптина, 99% для гозоглиптина, несколько ниже для линаглиптина – ~30%) [5]. Ввиду принадлежности ДПП-4 к семейству протеаз (FAP, DPP-8/DPP-9, DPP-6, DPP-10 и др.), ее ингибиторы, используемые в терапевтических целях, должны обладать высокой селективностью в отношении конкретного фермента для минимизации потенциальных побочных эффектов. Установлено, что ситаглиптин, гозоглиптин и алоглиптин характеризуются высокой селективностью, демонстрируя отсутствие ингибирующей активности в отношении других представителей семейства ДПП-4 при тестировании *in vitro*. Вилдаглиптин и саксаглиптин несколько менее избирательно ингибируют ДПП-8/9 *in vitro*, однако клиническая значимость этого факта остается неясной, поскольку ДПП-8/9 располагаются внутриклеточно. Линаглиптин, сохраняя селектив-

ность действия применительно к ДПП-8/9, в меньшей степени избирателен в отношении белка активации фибробластов- $\alpha$  (FAP $\alpha$ )/сепразы. Последний является внеклеточным ферментом, который, как правило, отсутствует в нормальных тканях взрослого организма, однако его экспрессия наблюдается в стромальных фибробластах, а активность возрастает в процессе ремоделирования тканей [5].

Таким образом, различия в селективности действия между отдельными иДПП-4 могут иметь значение для оценки потенциальных рисков и преимуществ при выборе конкретного препарата для каждого пациента.

### **ИДПП-4 в алгоритмах ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Российские и международные руководства по лечению СД2 предлагают придерживаться персонализированного подхода к лечению пациента, включающего научно обоснованные рекомендации по питанию и физической активности, а также выбор фармакотерапии с учетом коморбидных состояний [6, 7]. В течение многих лет в качестве препарата первой линии рассматривался метформин, а традиционная стратегия интенсификации терапии подразумевала последовательное добавление второго препарата для достижения оптимального гликемического контроля. Однако с учетом сложного многофакторного патогенеза развития СД2 все больше данных в последнее время говорят о необходимости ранней и даже стартовой комбинированной терапии у большинства пациентов с этим заболеванием.

Установлено, что дисфункция  $\beta$ -клеток у больных СД2, имеющая генетическую обусловленность, развивается задолго до его клинических проявлений. При СД2 отмечаются такие дефекты секреции инсулина, как нарушение координированной работы островков Лангерганса (отсутствие осцилляторных колебаний секреции), утрата ранней фазы инсулинового ответа, уменьшение базальной и стимулированной концентрации инсулина в плазме, повышенная секреция проинсулина и прогрессирующее снижение секреторной способности  $\beta$ -клеток. Патогенетически ориентированный подход к терапии СД2 предполагает комплекс мер, направленных на поддержание массы и функциональной активности  $\beta$ -клеток, снижение скорости глюконеогенеза, улучшение утилизации глюкозы периферическими тканями. В связи с этим ключевую роль в фармакотерапии СД2 играют лекарственные препараты, модулирующие секрецию инсулина.

Исследование VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of type 2 diabetes) на примере вилдаглиптина продемонстрировало, что назначение комбинации иДПП-4 с метформином на ранних стадиях заболевания, по сравнению с инициацией терапии метформином и последующим

добавлением глиптина, обеспечивает преимущества в отношении долгосрочного поддержания гликемического контроля у пациентов с СД2 без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c [8]. Результаты этого исследования и последующих работ стали основанием для включения в клинические рекомендации по лечению СД2 у взрослых постулата о целесообразности ранней комбинированной терапии для достижения стабильных целевых показателей гликемии и получения дополнительных преимуществ у отдельных категорий пациентов [7].

Выбор препаратов второй линии при СД2 определяется рядом факторов, в том числе стоимостью терапии, ее влияния на массу тела, наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и риска развития гипогликемии. У пациентов с установленным высоким риском АССЗ или уже имеющимися АССЗ, ХСН, ХБП рекомендуется включать в схему лечения арГПП-1 или иНГЛТ-2, подтвердившие свои преимущества при этих состояниях. ИДПП-4, в свою очередь, могут применяться как в режиме монотерапии (обычно при непереносимости или наличии противопоказаний к применению метформина) в дополнение к модификации образа жизни, так и в составе комбинированной двойной и тройной терапии. Стоит отметить, что, помимо сочетания с метформином, глиптины могут назначаться в составе двойной и тройной комбинации практически со всеми ССП, за исключением арГПП-1 и инсулина короткого и ультракороткого действия. К значимым преимуществам иДПП-4 относятся низкий риск развития гипогликемии и нейтральное влияние на массу тела.

Как известно, все препараты, предназначенные для лечения СД, проходят строгую оценку сердечно-сосудистой безопасности в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). На сегодняшний день завершены и опубликованы результаты РКИ сердечно-сосудистых исходов (CVOT), которые были иницированы FDA для ряда иДПП-4, применяемых в настоящее время. Результаты таких крупных работ, как EXAMINE, CARMELINA, CAROLINA, TECOS и ряда других, подтвердили общий благоприятный профиль безопасности иДПП-4 в отношении АССЗ (а также развития или прогрессирования заболеваний почек) у пациентов с СД2 [9–12]. Более того, в исследовании *in vivo* на животных моделях была установлена способность этого класса препаратов (на примере ситаглиптина) уменьшать зону инфаркта миокарда за счет ГПП-1-зависимого механизма. Во время ишемии миокарда происходит мобилизация стволовых клеток из костного мозга в зону ишемии. Ситаглиптин препятствовал угнетению фактора дифференцировки стволовых клеток (SDF-1), благодаря чему происходила дифференцировка ство-



ловых клеток в кардиомиоциты и уменьшение зоны некроза [13].

Как было отмечено ранее, иДПП-4 являются одними из наиболее часто назначаемых ССП во всем мире. Широкое применение глиптинов в клинической практике во многом определяется их благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. Использование некоторых лекарственных средств этой группы возможно на всех стадиях ХБП, включая терминальную, однако при этом для большинства препаратов требуется коррекция дозы.

Назначение иДПП-4 требует осторожности при тяжелой печеночной недостаточности (за исключением ситаглиптина, линаглиптина и эвоглиптина, назначение которых, согласно инструкциям по медицинскому применению, не противопоказано при тяжелом нарушении функции печени), а также для некоторых представителей при наличии ХСН. Противопоказания к применению различных иДПП-4 представлены в таблице 1.

Следует соблюдать осторожность при назначении иДПП-4 пациентам с панкреатитом в анамнезе. Несмотря на продолжающуюся дискуссию о возможном повышении риска панкреатита и рака поджелудочной железы на фоне инкретиновой терапии, на сегодняшний день причинно-следственная связь между применением этих препаратов и развитием панкреатита не подтверждена. Тем не менее при возникновении симптомов этого заболевания прием глиптинов следует прекратить [7].

#### ИДПП-4: оптимальный выбор сахароснижающей терапии в гериатрической практике

Распространенность СД2 среди пожилого населения растет во всем мире, достигая 20–30% в возрастной группе старше 65 лет и 30% – старше 75 лет, что

обусловлено как увеличением общей продолжительности жизни людей, так и повышением выявляемости различных заболеваний [14]. Исследования выявили U-образную зависимость между гликемическим контролем и частотой старческой астении у пожилых людей с СД2 [15].

Сложность ведения пациентов пожилого и старческого возраста обусловлена более высоким риском наличия у них полипрагмазии, функциональных нарушений и распространенных гериатрических синдромов, включая когнитивные расстройства. В соответствии с действующими в ряде стран рекомендациями по оптимизации помощи пожилым пациентам с диабетом, предпочтительным для них признан менее интенсивный гликемический контроль, направленный на профилактику гипогликемических состояний. При этом в большинстве случаев в качестве стартовых ССП для пациентов старшей возрастной группы традиционно выбираются стимуляторы секреции инсулина, такие как глиниды или производные сульфонилмочевины, поскольку основной причиной гипергликемии у этих больных чаще всего выступает дисфункция  $\beta$ -клеток, а не инсулинорезистентность. Несмотря на то что иНГЛТ-2 и арГПП-1 показали значимые преимущества при применении у пациентов с АССЗ, ХСН и ХБП, их назначение пожилым больным может быть сопряжено с риском развития осложнений или неудовлетворительной переносимостью. В связи с этим приоритетным классом лекарств в данной когорте пациентов на сегодняшний день являются иДПП-4, характеризующиеся рядом преимуществ, важных для лиц пожилого и старческого возраста, а именно низким риском развития гипогликемии, хорошей переносимостью и возможностью назначения при ХБП.

Большинство исследований последних лет, посвященных изучению эффективности и безопасности

**Таблица 1. Противопоказания к применению различных ингибиторов дипептидилпептидазы-4**

Противопоказания	Гозоглиптин	Ситаглиптин	Вилдаглиптин	Алоглиптин	Саксаглиптин	Эвоглиптин	Линаглиптин
СД1	Противопоказаны						
Диабетический кетоацидоз, метаболический ацидоз	Противопоказаны						
Возраст до 18 лет	Противопоказаны						
Беременность и грудное вскармливание	Противопоказаны						
Тяжелое нарушение функции печени	Противопоказан	Не противопоказан	Противопоказан	Противопоказан	Противопоказан	Не противопоказан	Не противопоказан
ХПН тяжелой степени	Противопоказан	Не противопоказан	Не противопоказан	Противопоказан	Противопоказан	Противопоказан	Не противопоказан
ХСН	Не противопоказан	Не противопоказан	Противопоказан (ХСН 4 ФК)	Противопоказан (ХСН 3–4 ФК)	Не противопоказан	Противопоказан (ХСН 2–4 ФК)	Не противопоказан

**Примечание:** СД1 – сахарный диабет 1 типа; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс.



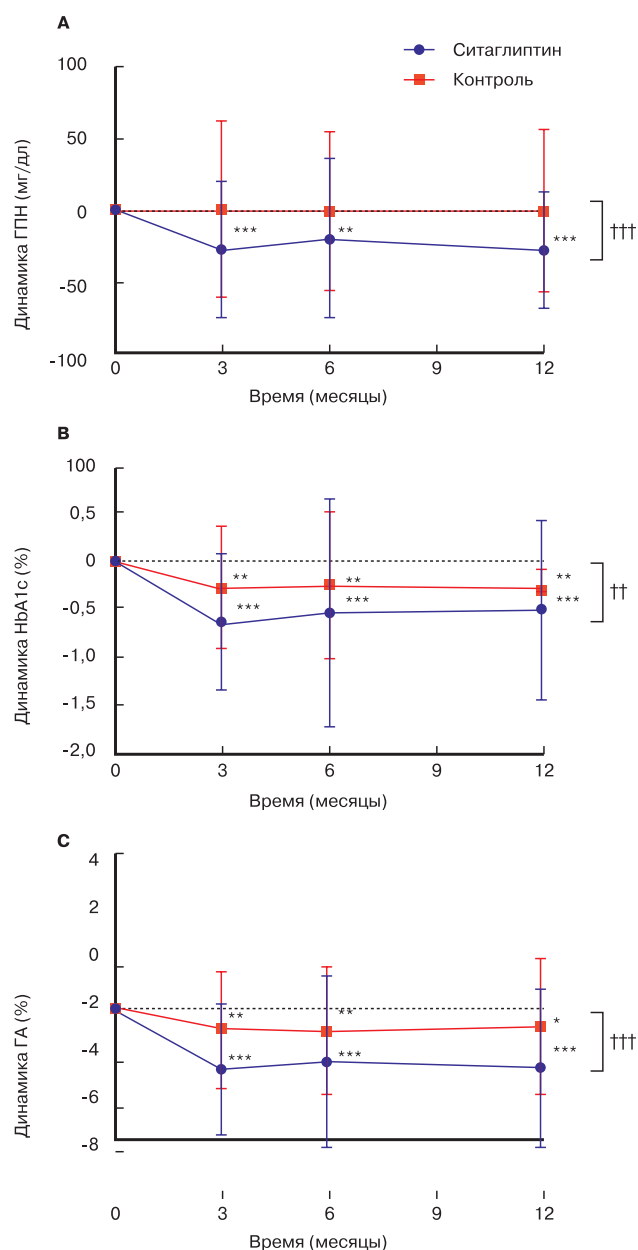
иДПП-4 в реальной клинической практике, проведено в Японии. В этой стране именно иДПП-4 среди всех ССП наиболее часто назначаются как в рамках первой линии терапии, так и при интенсификации лечения. В одном из крупных РКИ STREAM, целью которого служила оценка эффективности и безопасности иДПП-4 ситаглиптина у пожилых японских пациентов с СД2, было продемонстрировано устойчивое снижение уровня HbA1c как при использовании этого препарата в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином, пиоглитазоном, препаратами сульфонилмочевины и инсулином [16].

В РКИ START-J Terauchi Y. et al сравнивали монотерапию ситаглиптином с монотерапией препаратами сульфонилмочевины у пациентов с СД2 в возрасте 60 лет и старше, ранее не получавших медикаментозного лечения [17]. Результаты исследования показали, что монотерапия ситаглиптином не уступает по эффективности монотерапии препаратами сульфонилмочевины в отношении гликемического контроля, но при этом обладает более благоприятным профилем безопасности (рис. 2).

Таким образом, иДПП-4 остаются важным и часто предпочтительным вариантом лечения СД2 у пожилых пациентов, нуждающихся в контроле гликемии с минимальным риском побочных эффектов. Учитывая сложную текущую политэкономическую ситуацию, для российских медицинского и пациентского сообществ стратегическое значение имеют препараты с полным технологическим циклом производства на территории нашей страны. Примером такого препарата в области эндокринологии служит российский оригинальный представитель класса ингибиторов ДПП-4 Сатерекс® (гозоглиптин). Все этапы его производства, включая производство активной фармацевтической субстанции, осуществляются в России на заводах группы компаний АО «Фармасинтез», что гарантирует бесперебойные поставки препарата и независимость от импорта.

Гозоглиптин — высокоселективный ингибитор ДПП-4. Из организма это лекарственное средство экскретируется преимущественно почками. После приема около 77% дозы выводится почками, причем 48,5% в неизмененном виде, 10,5% — через кишечник, при этом значительная доля приходится на метаболиты гозоглиптина [18]. Длительный период полувыведения препарата (около 20 ч) обеспечивает стойкое ингибирование ДПП-4 при приеме 1 раз в сутки.

Гозоглиптин обладает обширной доказательной базой, подтверждающей его эффективность в терапии СД2. В клинических исследованиях (КИ) этого представителя иДПП-4 суммарно участвовали 8135 пациентов, из них 299 пациентов в КИ III фазы (сравнение с вилдаглиптином); 240 — в двух КИ IV фазы (по 120 пациентов в каждом, сравнение с ситаглиптином), 6972 — в двух неинтервенционных наблюдатель-



**Рисунок 2. Динамика гликемических показателей на фоне терапии ситаглиптином в рандомизированном контролируемом исследовании START-J.** На графиках представлены изменения уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН, мг/дл) (А), гликированного гемоглобина (HbA1c, %) (Б) и гликированного альбумина (ГА, %) (В) относительно исходного уровня в группе ситаглиптина и контрольной группе. Уровни статистической значимости изменений изучавшихся параметров относительно исходных показателей в каждой группе, оцененные с помощью парного t-теста: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Статистическая значимость различий между группами ситаглиптина и контрольной группой, оцененная с помощью анализа модели со смешанными эффектами: † –  $p < 0,05$ ; †† –  $p < 0,01$ ; ††† –  $p < 0,001$  [17]

ных исследованиях, обобщивших опыт применения гозоглиптина в условиях реальной клинической практики («ОНИКС» [19] и «ПАЛИТРА» [20]). КИ III и IV фаз, а также неинтервенционные наблюдательные исследования были проведены на территории России компанией АО «Фармасинтез». Сводные данные по КИ препарата Сатерекс® (гозоглиптин) приведены в таблице 2.

Таблица 2. Клинические исследования препарата Сатерекс® (гозоглиптин)

Клиническое исследование	Препарат сравнения	Число пациентов	Первичная конечная точка эффективности	Результаты	Итог
SRX-1374-02 Рандомизированное клиническое исследование III фазы: изучение эффективности и безопасности гозоглиптина (Сатерекс®) в качестве монотерапии и в комбинации с метформином по сравнению с вилдаглиптином (Галвус®) в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с СД2, ранее не получавших лекарственное лечение [21]	Вилдаглиптин (Галвус®)	299	Изменение уровня HbA1c на 12-й и 36-й неделе терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сатерекс® (гозоглиптин) не уступает препарату сравнения Галвус® (вилдаглиптин) как при приеме в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии с метформином.</li> <li>По частоте развития гипогликемий гозоглиптин показал более благоприятные результаты по сравнению с вилдаглиптином</li> </ul>	Регистрация в России по двум показаниям (см. выше)
SATER-0719 Сравнительное много-центровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование IV фазы в параллельных группах: изучение эффективности, безопасности и переносимости гозоглиптина (Сатерекс®) в сравнении с ситаглиптином (Янувия®) [22]	Ситаглиптин (Янувия®)	120	Относительное изменение уровня HbA1c через 24 нед. терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эффективность препарата Сатерекс® (гозоглиптин) не уступает таковой у препарата Янувия® (ситаглиптин).</li> <li>Профиль безопасности обоих препаратов схожий</li> </ul>	Внесение нового показания в инструкцию (см. выше)
SATER-0819 Сравнительное много-центровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование IV фазы в параллельных группах: оценка эффективности, безопасности и переносимости гозоглиптина (Сатерекс®) 30 мг и ситаглиптина (Янувия®) 100 мг у пациентов с СД2 на фоне приема гликлазида [23]	Ситаглиптин (Янувия®)	120	Относительное изменение уровня HbA1c спустя 24 нед. терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эффективность препарата Сатерекс® (гозоглиптин) не уступает таковой препарата Янувия® (ситаглиптин).</li> <li>Профиль безопасности обоих препаратов схожий</li> </ul>	Внесение нового показания в инструкцию (см. выше)
Неинтервентионное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики (ОНИКС) [19]	-	1231	<ul style="list-style-type: none"> <li>Относительное изменение уровня ГПН и ППГ через 6 мес. терапии.</li> <li>Доля пациентов с целевым уровнем HbA1c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Подтверждение гипогликемической эффективности гозоглиптина.</li> <li>Повышение эффективности терапии метформином при добавлении гозоглиптина.</li> <li>Благоприятный профиль безопасности гозоглиптина как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином</li> </ul>	Подтверждение эффективности гозоглиптина в условиях реальной клинической практики
Неинтервентионное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики (ПАЛИТРА) [20]	-	5741	<ul style="list-style-type: none"> <li>Динамика уровня HbA1c через 6 мес. терапии.</li> <li>Динамика уровней ГПН и ППГ через 6 мес. терапии.</li> <li>Доля пациентов с целевым уровнем HbA1c через 6 мес. терапии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Подтверждение гипогликемической эффективности гозоглиптина у коморбидных пациентов (СД2 + различные сердечно-сосудистые заболевания).</li> <li>Повышение эффективности терапии метформином при добавлении гозоглиптина.</li> <li>Благоприятный профиль безопасности гозоглиптина как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином</li> </ul>	Подтверждение эффективности гозоглиптина в условиях реальной клинической практики у широкого контингента пациентов

**Примечание:** СД2 – сахарный диабет 2 типа; HbA1c – гликированный гемоглобин; ГПН – глюкоза плазмы натощак; ППГ – постприандиальная гликемия.

Результаты описанных выше клинических исследований свидетельствуют, что оригинальный российский препарат полного цикла производства Сатерекс® (гозоглиптин) — эффективный иДПП-4, не уступающий по своему гипогликемическому потенциалу оригинальным препаратам вилдаглиптина и ситаглиптина, а также обладающий сопоставимым с ними профилем безопасности. Он может быть рекомендован к применению пациентам с СД2 как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины и инсулином (как в сочетании с метформином, так и без него).

#### **Внегликемический потенциал иДПП-4: фокус на нейропротективные возможности препаратов**

Фермент ДПП-4 — интегральный мембранный гликопротеин II типа, который экспрессируется клетками эндотелия сосудов, легких, почек, печени, тонкого кишечника и сердца, а также клетками иммунной системы. Результаты ряда экспериментальных исследований позволяют также рассматривать ДПП-4 как адипокин, продуцируемый дифференцированными адипоцитами и обладающий аутокринными и паракринными эффектами, которые способствуют развитию инсулинорезистентности. В частности, добавление ДПП-4 в культуру клеток жировой ткани, скелетных мышц и гладкомышечных клеток приводило к ослаблению передачи инсулинового сигнала [24]. Наряду с гипогликемическим эффектом, несколько исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что иДПП-4 обладают антиоксидантными, противораковыми и проапоптотическими свойствами, особенно в отношении линий клеток рака поджелудочной железы и толстой кишки (НТ-29). Заметные противоопухолевые эффекты предполагают потенциальное применение этой группы препаратов в качестве цитотоксических агентов при различных опухолевых сценариях [25]. Экспериментальные данные указывают на наличие у иДПП-4 дополнительных плеiotропных эффектов, которые в совокупности могут способствовать снижению риска развития ССЗ и ХБП. К числу таких эффектов можно также отнести адипопротекцию, нейропротекцию, васкулопротекцию и др. В частности, глиптины способствуют восстановлению эндотелия, предотвращая деградацию фактора, полученного из стромальных клеток-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), и тем самым усиливают миграцию эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга в участки эндотелиального повреждения.

Серьезную проблему общественного здравоохранения на фоне возрастания глобальной распространенности СД2 и старения населения представляет собой взаимосвязь между этим заболеванием и когнитивными нарушениями. Накапливающиеся данные говорят в пользу того, что СД2, по некоторым данным, почти в 60% случаев ассоциирован со снижением когнитив-

ных функций в различных доменах, которое может прогрессировать до деменции [20]. Такие нарушения являются результатом сложного взаимодействия между инсулинорезистентностью, хроническим воспалением, сосудистыми повреждениями, микроангиопатией и окислительным стрессом [26]. Прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с СД2 влечет за собой снижение качества жизни, что обуславливает высокий интерес медицинского сообщества к поиску эффективных терапевтических стратегий в этой области, в том числе основанных на плеiotропных эффектах современных ССП. Одним из классов ССП, изучавшихся с точки зрения нейропротективных возможностей, стали иДПП-4. Основанием для этого могли послужить полученные сведения о связи повышенной активности фермента ДПП-4 с легкими когнитивными нарушениями у пожилых пациентов с СД2 [27]. При этом ГПП-1 в последнее время рассматривается как важный нейротрофический фактор, предотвращающий нейродегенерацию, по-видимому, за счет долгосрочной потенциации, усиления роста синапсов и стимуляции их образования, аналогично фактору роста нервов [28]. Соответственно иДПП-4, предотвращая деградацию ГПП-1 и ГИП, могут опосредованно способствовать продлению продолжительности жизни нейронов. На молекулярном уровне иДПП-4 оказывают свое благотворное влияние через путь AMPK/mTOR, усиливая нейрональную аутофагию и снижая фосфорилирование тау-белка, а также через подавление глюконеогенеза в печени, снижение инсулинорезистентности и подавление воспаления [29, 30].

Кроме того, в исследованиях было показано уменьшение отложений амилоида при когнитивных расстройствах, связанных с болезнью Альцгеймера, на фоне применения иДПП-4. Доказательная база нейропротективных возможностей препаратов этого класса включает недавний метаанализ 10 исследований с участием 5583 пациентов, который продемонстрировал, что иДПП-4 значительно снижают частоту развития когнитивных нарушений при СД2 (SMD 0,99; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,59–1,38) [31]. Выявлена линейная корреляция между когнитивными нарушениями при СД2 и содержанием глюкозы в крови натощак, 2-часовым постпрандиальным уровнем глюкозы и концентрацией HbA1c. Препараты класса иДПП-4 снижали содержание глюкозы в крови натощак (SMD 0,52; 95% ДИ: от -0,68 до -0,37), уровень глюкозы в крови (2hPPG) через 2 ч после еды (SMD 0,82; 95% ДИ: от -1,2 до -0,43) и HbA1c (SMD 0,34; 95% ДИ: от -0,48 до -0,21). Все полученные различия были статистически значимыми ( $p < 0,0001$ ). Также был выполнен подгрупповой анализ влияния лечения различной продолжительности и в разных возрастных группах на когнитивные показатели, уровни глюкозы в крови натощак, HbA1c и глюкозы в крови через 2 ч после приема пищи. Согласно его результатам, что

пациентов в возрасте от 60 до 70 лет эффективность лечения была выше в течение 0–180 дней [31].

КИ демонстрируют, что прием иДПП-4 вызывает улучшение результатов тестирования по Краткой шкале оценки психического состояния (MMSE) и Инструментальной шкале оценки повседневной активности (IADL), что свидетельствует о наличии у них измеримых когнитивных преимуществ [32]. В частности, у пожилых пациентов с легкими когнитивными нарушениями иДПП-4 способствуют стабилизации когнитивного функционирования за счет снижения гликемической вариабельности. Данные доклинических исследований подтверждают эти выводы, показывают, что такие иДПП-4, как ситаглиптин и вилдаглиптин, улучшают когнитивное поведение и восстанавливают функцию митохондрий нейронов головного мозга в моделях инсулинорезистентных крыс, оказывая защитное действие против снижения когнитивных способностей, связанного с диетой [31]. Наряду с этим установлено, что ситаглиптин способен снижать окислительный стресс и стимулировать нейрогенез в гиппокампе, что имеет важное значение для поддержания когнитивного здоровья. Эти эффекты подкреплены повышением экспрессии генов, участвующих в процессах нейропротекции и синаптической пластичности [33].

Таким образом, приведенные данные убедительно демонстрируют нейропротективный потенциал иДПП-4 при СД2, вследствие чего их применение можно рассматривать как перспективное направление в стратегии профилактики и лечения когнитивных нарушений. Механизмы действия глиптинов, включающие снижение окислительного стресса, стимуляцию нейрогенеза и улучшение митохондриальной функции, оказывают благоприятное воздействие на когнитивное здоровье. Клинические исследования подтверждают эти результаты, показывая улучшение когнитивных показателей и стабилизацию когнитивной функции у пожилых пациентов с легкими когнитивными нарушениями. Снижение гликемической вариабельности, достигаемое с помощью иДПП-4, также представляется важным фактором нейропротекции. Вместе с тем,

несмотря на многообещающие результаты, необходимы дальнейшие масштабные РКИ для более детального изучения долгосрочного влияния иДПП-4 на когнитивные функции и их способности предотвращать прогрессирование когнитивных расстройств до степени деменции.

## Заключение

Препараты группы иДПП-4 занимают важное место в арсенале средств для лечения СД2, особенно в контексте комбинированной терапии. Несмотря на разнообразие плеiotропных эффектов у других инновационных классов ССП, иДПП-4 сохраняют свою актуальность благодаря благоприятному профилю безопасности, удобству применения и доказанной эффективности в отношении гликемического контроля. Современные алгоритмы лечения СД2 подчеркивают необходимость индивидуализации подхода к выбору терапии, и в этом контексте иДПП-4 могут считаться ценным инструментом для достижения целевых показателей гликемии у широкого круга пациентов. Особенно важный аспект — применение иДПП-4 у пожилых пациентов, где приоритетом является минимизация риска гипогликемии и поддержание качества жизни.

Наряду с управлением гликемией, все больше внимания уделяется плеiotропным эффектам иДПП-4, в частности, их потенциальной нейропротективной активности, что открывает новые перспективы для использования этих препаратов в профилактике когнитивных нарушений у пациентов с СД2. При этом необходимы дальнейшие исследования для подтверждения клинической значимости нейропротекции и определения оптимальных стратегий использования глиптинов с целью защиты когнитивных функций.

Таким образом, рациональное применение иДПП-4 в комбинированной терапии СД2 с учетом индивидуальных особенностей больного и последних научных данных позволяет оптимизировать контроль гликемии, снизить риск побочных эффектов и улучшить прогноз для пациентов.

## Литература/References

- Виколова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Структура сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации в 2017–2021 гг. В кн.: Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 05–08 сентября 2022 года. М. 2022.
- Holst J, Vilsboll T, Deacon C. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;297(1–2):127–36. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.012.
- Drucker DJ. Deciphering metabolic messages from the gut drives therapeutic innovation: The 2014 Banting Lecture. *Diabetes*. 2015;64(2):317–26. doi: 10.2337/db14-1514.
- Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open*. 2015;5(2):e005892. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005892.
- Makrilakis 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.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158–S178. doi: 10.2337/dc24-S009.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М. 2025.
- 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.
- McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME et al. CARMELINA Investigators. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139(3):351–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352.
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155–66. doi: 10.1001/jama.2019.13772. Erratum in: *JAMA*. 2019;322(21):2138. doi: 10.1001/jama.2019.19012.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WCB et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus



- placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–76. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
12. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
  13. Ziff OJ, Bromage DI, Yellon DM, Davidson SM. Therapeutic strategies utilizing SDF-1 $\alpha$  in ischaemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2018;114(3):358–67. doi: 10.1093/cvr/cvx203.
  14. Саприна Т.В., Файзулина Н.М. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста – решенные и нерешенные вопросы. *Сахарный диабет*. 2016;19(4):322–330. doi: 10.14341/DM7884.
  15. Zaslavsky O, Walker RL, Crane PK, Gray SL, Larson EB. Glucose levels and risk of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(9):1223–29. doi: 10.1093/gerona/glw024.
  16. Nagao M, Sasaki J, Sugihara H, Tanimura-Inagaki K, Harada T, Sakuma I, Oikawa S; STREAM Study Investigators. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: The STREAM study. *Sci Rep*. 2023;13(1):134. doi: 10.1038/s41598-022-27301-9.
  17. Terauchi Y, Yamada Y, Ishida H, Ohsugi M, Kitaoka M, Satoh J et al. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged  $\geq 60$  years (START-J trial). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1188–92. doi: 10.1111/dom.12933.
  18. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сатерекс®. ЛП-№(00130)-RG-(RU). Доступ: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3a1e5987-d237-4250-887c-7755789f8494](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a1e5987-d237-4250-887c-7755789f8494) (дата обращения – 24.10.2025).
  19. Черникова Н.А., Аметов А.С. Опыт применения российского ингибитора дипептидилпептидазы-4 гозоглиптина. Результаты исследования ОНИКС. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(1):62–69. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-62-69.
  20. Шестакова М.В., Бирюкова Е.В. Практическое применение российского ингибитора ДПП-4 гозоглиптина в масштабном наблюдательном исследовании «Палитра». *Сахарный диабет*. 2024;27(4):347–356. doi: 10.14341/DM13193.
  21. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Трахтенберг Ю.А., Востокова Н.В., Караваева О.В., Часовская Т.Е. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гозоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):89–96. doi: 10.14341/DM7233.
  22. GRLSBASE. Сравнительное многоцентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое в параллельных группах исследование по изучению эффективности, безопасности и переносимости препарата Сатерекс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) в сравнении с препаратом Янувия®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне приема метформина и базального инсулина. Доступ: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrial/12406> (дата обращения – 24.10.2025).
  23. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60(7):1917–25. doi: 10.2337/db10-1707.
  24. Bayanati M, Ismail Mahboubi Rabbani M, Siros Kabiri S, Mir B, Rezaee E, Tabatabai SA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A systematic review of structure-activity relationship studies. *Iran J Pharm Res*. 2024;23(1):e151581. doi: 10.5812/ijpr-151581.
  25. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*. 2016;39(2):300–7. doi: 10.2337/dc15-1588.
  26. Alkasabera A, Onyali CB, Anim-Koranteng C, Shah HE, Ethirajulu A, Bhawnani N, Mostafa JA. The effect of type-2 diabetes on cognitive status and the role of anti-diabetes medications. *Cureus*. 2021;13(11):e19176. doi: 10.7759/cureus.19176.
  27. Zheng T, Qin L, Chen B, Hu X, Zhang X, Liu Y et al. Association of plasma DPP4 activity with mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes: Results from the GDM study in China. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1594–601. doi: 10.2337/dc16-0316.
  28. Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: An emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br J Pharmacol*. 2012;166(5):1586–99. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x.
  29. Ma N, Liang Y, Yue L, Liu P, Xu Y, Zhu C. The identities of insulin signaling pathway are affected by overexpression of Tau and its phosphorylation form. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:1057281. doi: 10.3389/fnagi.2022.1057281.
  30. Zheng J, Wang Y, Liu Y, Han S, Zhang Y, Luo Y et al. cPKC $\gamma$  deficiency exacerbates autophagy impairment and hyperphosphorylated tau buildup through the AMPK/mTOR pathway in mice with type 1 diabetes mellitus. *Neurosci Bull*. 2022;38(10):1153–69. doi: 10.1007/s12264-022-00863-4.
  31. Yuan Y, Zhang Y, Lei M, Guo X, Yang X, Ouyang C et al. Effects of DPP4 inhibitors as neuroprotective drug on cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. *Int J Endocrinol*. 2024;2024:9294113. doi: 10.1155/2024/9294113.
  32. Meng J, Yan R, Zhang C, Bai X, Yang X, Yang Y et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors alleviate cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):219. doi: 10.1186/s12944-023-01985-y.
  33. Gault VA, Lennox R, Platt PR. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves recognition memory, oxidative stress and hippocampal neurogenesis and upregulates key genes involved in cognitive decline. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):403–13. doi: 10.1111/dom.12432.

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

\*Ушанова Фатима Омариевна – к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati\_2526@mail.ru

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

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: levitskaya.anastasiya@internet.ru

\*Автор, ответственный за переписку: fati\_2526@mail.ru

**Рукопись получена 09.09.2025. Рецензия получена 10.10.2025. Принята к публикации 24.10.2025.**

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

\*Fatima O. Ushanova – C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati\_2526@mail.ru

Tatiana 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; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

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

\*Corresponding author: fati\_2526@mail.ru

**Received: 09.09.2025. Revision Received: 10.10.2025. Accepted: 24.10.2025.**



# Роль $\beta$ -аррестинов и E-кадгерина в патогенезе гормон роста- и пролактин-секретирующих аденом гипофиза: обзор литературы

Ашимова Р.Р.<sup>1, 3</sup>, Вагапова Г.Р.<sup>1, 3</sup>, Насыбуллина Ф.А.<sup>4</sup>,  
Пашаев Б.Ю.<sup>2, 3</sup>, Хафизов А.Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

<sup>3</sup>ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань

<sup>4</sup>ГАОУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», г. Казань

Гормон роста- и пролактин-секретирующие аденомы гипофиза отличаются высокой вариабельностью клинического течения и ответа на проводимую терапию. В последние годы активно изучаются молекулярные биомаркеры, ассоциированные с характером роста и гормональной секреции аденом гипофиза для их возможного применения в качестве прогностических факторов, определяющих тактику ведения пациентов. Одними из перспективных молекул в этом плане являются  $\beta$ -аррестины и E-кадгерин.  $\beta$ -Аррестины представляют собой multifunctional адаптерные белки, модулирующие пролиферацию, миграцию ряда опухолевых клеток и их чувствительность к антипролиферативной терапии. E-кадгерин – ключевой трансмембранный белок клеточной адгезии, который, помимо структурной роли, также регулирует пролиферацию, дифференцировку и защиту клеток от апоптоза. В представленном обзоре приводятся результаты исследований из базы PubMed, касающихся роли  $\beta$ -аррестинов и E-кадгерина в патофизиологии гормон роста- или пролактин-секретирующих аденом гипофиза с акцентом на потенциальные возможности определения этих белков как биомаркеров прогноза эффективности медикаментозной терапии аналогами соматостатина при акромегалии и агонистами дофаминовых рецепторов при пролактиномах.

**Ключевые слова:** аденомы гипофиза, акромегалия, пролактинома,  $\beta$ -аррестины, E-кадгерин, биомаркеры, ответ на лечение.

**Для цитирования:** Ашимова Р.Р., Вагапова Г.Р., Насыбуллина Ф.А., Пашаев Б.Ю., Хафизов А.Р. Роль  $\beta$ -аррестинов и E-кадгерина в патогенезе гормон роста- и пролактин-секретирующих аденом гипофиза: обзор литературы. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 36–42. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-05



## The role of $\beta$ -arrestins and E-cadherin in the pathogenesis of growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas: A literature review

Ashimova R.R.<sup>1, 2</sup>, Vagapova G.R.<sup>1, 2</sup>, Nasybullina F.A.<sup>3</sup>,  
Pashaev B.Yu.<sup>2, 4</sup>, Khafizov A.R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia

<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, Kazan, Russia

<sup>4</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas are characterized by high variability of clinical course and response to therapy. In recent years, molecular biomarkers associated with the growth pattern and hormonal secretion of pituitary adenomas have been actively studied for their possible use as prognostic factors determining patient management tactics. Some of the promising molecules are  $\beta$ -arrestins and E-cadherin.  $\beta$ -arrestins are multifunctional adapter proteins that modulate proliferation, migration of a number of tumor cells and their sensitivity to antiproliferative therapy. E-cadherin is a key transmembrane protein of cell adhesion, which in addition to its structural role, is also regulates proliferation, differentiation and protection of cells from apoptosis. This review presents the results of studies included in the PubMed database concerning the role of  $\beta$ -arrestins and E-cadherin in the pathophysiology of growth hormone- or prolactin-secreting pituitary adenomas, with an emphasis on the potential to identify these proteins as biomarkers for predicting the effectiveness of drug therapy with somatostatin analogues in acromegaly and dopamine receptor agonists in prolactinomas.

**Key words:** pituitary adenomas, acromegaly, prolactinoma,  $\beta$ -arrestins, E-cadherin, biomarkers, response to therapy.

**For citation:** Ashimova R.R., Vagapova G.R., Nasybullina F.A., Pashaev B.Yu., Khafizov A.R. The role of  $\beta$ -arrestins and E-cadherin in the pathogenesis of growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas: A literature review. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 36–42. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-05

## Введение

Аденомы гипофиза — распространенные доброкачественные опухоли, выявляемые в 16,7% случаев аутопсий и составляющие до 15% от всех первичных новообразований полости черепа. Чаше других встречаются пролактин-секретирующие опухоли (ПРЛ-секретирующие опухоли, или пролактиномы), на долю которых приходится до 53% всех аденом гипофиза; общая их распространенность — около 50 случаев на 100 000 взрослого населения [1]. Доля гормон роста-секретирующих опухолей (ГР-секретирующих опухолей, или соматотропином) среди всех клинически значимых опухолей гипофиза варьирует в пределах 10–15% с распространенностью от 2,8 до 13,7 случая на 100 000 взрослого населения [2, 3].

В терапии пролактин-секретирующих аденом гипофиза препаратами первой линии служат агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), которые эффективны у большинства пациентов. В то же время у 5% больных с микро- и у 20% с макропролактиномами отмечается резистентность к АДР, а частота рецидивов после отмены препаратов этой группы достигает 46% [4, 5]. При лечении акромегалии методом первого выбора является трансназальная аденомэктомия, однако частота послеоперационной ремиссии существенно варьирует — от 20 до 70% в разных странах и регистрах [3, 6]. В связи с этим значительная часть пациентов нуждается в длительной медикаментозной терапии, преимущественно аналогами соматостатина 1 поколения (АСС1), но их применение позволяет добиться биохимического контроля заболевания только в 30–50% случаев [6].

Одной из основных причин, снижающих эффективность различных лечебных опций при акромегалии и пролактиномах, считается гетерогенность, заложенная в природе ПРЛ- или ГР-секретирующих опухолей. Пролактиномы и соматотропиномы включают обширные группы опухолей, которые объединены по гиперсекреции основного гормона, но отличаются между собой по своей генетической природе, клиническому течению, биохимическим маркерам и ответу на проводимое лечение [7]. Этот факт не позволяет с одинаковым успехом во всех случаях использовать современные лечебные тактики. С этой точки зрения важное клиническое значение имеет поиск и валидизация биологических и генетических маркеров чувствительности к лекарственным препаратам, которые позволили бы реализовать персонализированный подход к выбору медикаментозной терапии в зависимости от особенностей опухоли. Это, в свою очередь, могло бы существенно сократить время нахождения пациента вне ремиссии или биохимического контроля и сэкономить материальные средства, затрачиваемые на неэффективную терапию. В качестве таких перспективных биомаркеров заслуживают внимания  $\beta$ -аррестины и Е-кадгерин.

## $\beta$ -Аррестины

### Общие сведения

$\beta$ -Аррестины ( $\beta$ -arrestins,  $\beta$ -A) — многофункциональные цитозольные адаптерные белки, которые регулируют работу рецепторов, связанных с G-белками (G-Protein-Coupled Receptors, GPCR), включая соматостатиновые (SSTR) и дофаминовые D2-рецепторы (DRD2). Они выступают ключевыми регуляторами снижения активности GPCR. Связываясь с фосфорилированными рецепторами,  $\beta$ -A препятствуют их взаимодействию с G-белками и способствуют их перемещению с поверхности внутрь клетки [8]. Кроме этого,  $\beta$ -A могут служить платформами и для ряда сигнальных белков, например, таких как протеинкиназа c-SRC, что позволяет им активировать альтернативные, не связанные с GPCR сигнальные пути [9].

Через взаимодействие с GPCR  $\beta$ -A участвуют в регуляции сигнальных путей, влияющих на пролиферацию, инвазию и метастазирование раковых клеток. Также  $\beta$ -A могут перемещаться в ядро клетки; там они взаимодействуют с факторами транскрипции, например, с гистон-ацетилтрансферазой p300, что позволяет им регулировать клеточный цикл и апоптоз [9]. Установлено, что  $\beta$ -A способны выполнять функцию каркасных белков с формированием сигнальных комплексов, влияющих на микроокружение опухоли, в связи с чем их рассматривают как перспективные мишени для создания таргетной терапии [8, 9].

Выделяют два типа  $\beta$ -A:  $\beta$ -A 1 типа ( $\beta$ -A1), кодируемый геном *ARRB1* на хромосоме 11q13.5, и  $\beta$ -A 2 типа ( $\beta$ -A2), кодируемый геном *ARRB2* на хромосоме 17q12. Исследования продемонстрировали, что именно  $\beta$ -A2 посредством взаимодействия с такими сигнальными путями, как путь митоген-активируемой протеинкиназы (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK), Wnt/ $\beta$ -катенин и PI3K/Akt, которые играют ключевую роль в передаче сигналов, способствующих прогрессированию рака, в большей степени вовлечен в процессы регуляции роста опухолей, их инвазии и метастазирования [10].

### $\beta$ -Аррестины и ПРЛ- и ГР-секретирующие аденомы гипофиза

К настоящему времени опубликовано значительное количество работ, изучавших роль  $\beta$ -A в общей патофизиологии опухолевого процесса. Вместе с тем число исследований, посвященных участию  $\beta$ -A в процессе прогрессирования и клинического течения ГР- или ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза, крайне ограничено.

При пролактиномах основной вектор исследований был направлен на определение роли сигнальных путей DRD2 в характере ответа на терапию АДР [11, 12]. Изучение механизмов передачи сигналов, связанных с DRD2, показало, что, помимо основного действия на цАМФ-опосредованную передачу сигналов через связь с G-белками, DRD2 могут реализовывать свое



действие и через альтернативные сигнальные системы, независимые от G-белков, например, через взаимодействие с  $\beta$ -A [13]. Так, в исследовании Mangili F. et al. (2021), которое проводилось на первичных культурах клеток гипофиза человека и лактотрофных опухолевых клетках крыс, было выявлено, что снижение экспрессии  $\beta$ -A2 нарушало ингибирующее действие агониста DRD2 — BIM53097 — на пролиферацию клеток. При снижении экспрессии  $\beta$ -A2 клетки становились устойчивыми к медикаментозному лечению [11].

Genesio D.M. et al. (2023) в культурах ПРЛ-секретирующих клеток крыс сравнивали функциональные эффекты селективных лигандов DRD2, избирательно активирующих путь G-белка (MLS1547) или путь  $\beta$ -A2 (UNC9994), с эффектами агониста DRD2 — каберголина. Авторы пришли к выводу, что преимущественная активация сигнального пути  $\beta$ -A2 с помощью специфического лиганда DRD2 — UNC9994 — оказывает более выраженный антипролиферативный эффект по сравнению с каберголином, при этом обеспечивая сопоставимое с данным препаратом влияние на секрецию ПРЛ. Это предполагает возможность получения нового альтернативного фармакологического подхода к лечению резистентных к каберголину ПРЛ-секретирующих опухолей [12].

К настоящему времени известно, что при акромегалии  $\beta$ -A-сигнальные пути задействованы в патофизиологии опухолевой прогрессии и в механизмах ответа на ACC1 путем регуляции процессов эндоцитоза и десенсибилизации SSTR. Было обнаружено, что SSTR различаются между собой по степени сродства и длительности связывания с  $\beta$ -A. По этому признаку SSTR подразделяются на два класса. Класс А включает SSTR с высоким сродством к  $\beta$ -A2 и нестабильным взаимодействием с  $\beta$ -A2, подразумевающим быструю диссоциацию комплекса рецептора -  $\beta$ -A2 при его интернализации в клетку. К классу А относятся SSTR5 и SSTR3. Класс В объединяет SSTR с одинаковым сродством к  $\beta$ -A1 и  $\beta$ -A2 и образованием стабильных комплексов с рецептором, которые не разрушаются при интернализации в клетку. К классу В относят SSTR2. В свою очередь, SSTR1 и SSTR4 транспортируются в клетку независимо от  $\beta$ -A [14]. Trepiedi D. et al. в своей работе (2020) продемонстрировали, что для нормальной интернализации и рециркуляции SSTR2 необходимо образование его комплекса с  $\beta$ -A2 и белком цитоскелета филлаином А [15]. Spada A. et al. (2022) показали, что  $\beta$ -A2 необходим для интернализации SSTR5 в клетки гипофиза, а мутация SSTR5 R240W, обнаруженная у пациентов с акромегалией, приводит к нарушению связывания SSTR5 с  $\beta$ -A2, интернализации рецептора в клетку и передачи сигнала [14].

Исследования экспрессии  $\beta$ -A в ГР-секретирующих аденомах гипофиза и ее влияния на клиническое течение акромегалии немногочисленны и демонстрируют противоречивые результаты [16–19]. Так, в одной из публикаций Gatto F. et al. (2013) указыва-

лось на то, что низкая экспрессия транскриптов  $\beta$ -A1, но не  $\beta$ -A2, коррелирует с лучшим ответом опухоли на ACC1 в плане подавления гиперсекреции ГР [16]. Однако уже в следующей своей публикации авторы продемонстрировали, что низкая экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), как  $\beta$ -A1, так и  $\beta$ -A2, была ассоциирована с хорошей чувствительностью к длительной терапии ACC1 [17]. В исследовании Coelho M.C. et al. (2018) не было установлено связи между экспрессией мРНК  $\beta$ -A2 в опухолевой ткани с ответом на ACC1 и инвазивностью опухоли [18]. Akdemir A.S. et al. (2025) не обнаружили взаимосвязи между полиморфизмом гена  $\beta$ -A2-rs34230287CC + TT и ответом на терапию ACC1, но выявили ассоциацию генотипа  $\beta$ -A2-rs34230287 CT+TT с меньшими размерами аденом (менее 10 мм) по сравнению с генотипом  $\beta$ -A2-rs34230287CC ( $P=0,017$ ) в группе пациентов, ответивших на лечение ACC1 [19]. Основные результаты исследований участия  $\beta$ -A в патогенезе ПРЛ- или ГР-секретирующих аденом гипофиза представлены в *таблице 1*.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что  $\beta$ -A2 принимает участие в функционировании SSTR и DRD2, в регуляции опухолевого роста и гормональной секреции и способен влиять на эффективность медикаментозной терапии. Следовательно, дальнейшее изучение экспрессии  $\beta$ -A2 может оказаться полезным для прогнозирования клинического течения и выбора тактики послеоперационного ведения пациентов с ПРЛ- или ГР-секретирующими аденомами гипофиза.

## Е-кадгерин

### Общие сведения

Е-кадгерин (E-cadherin) — ключевой трансмембранный белок, отвечающий за клеточную адгезию. Он состоит из 728 аминокислот, включает внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический домены, кодируется геном *CDH1*, расположенным на хромосоме 16q22.1. В тканях Е-кадгерин обеспечивает целостность эпителиального слоя, поддерживая межклеточную адгезию посредством  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых контактов его внеклеточных доменов [20]. Помимо своей структурной функции, он активно вовлечен в регуляцию пролиферации, дифференцировки и защиту клеток от апоптоза. Связанные с ним  $\beta$ - и  $\alpha$ -катенины выполняют двойную функцию: формируют межклеточные контакты и регулируют сигнальные пути. Е-кадгерин принимает участие в эмбриональном развитии, в частности в процессах гаструляции, нейруляции и органогенеза [21]. Одним из ключевых событий эмбриогенеза, которое регулирует Е-кадгерин, является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), в процессе которого происходит потеря эпителиальной адгезии и полярности клеток, что в итоге завершается формированием мезодермы и приобретением клетками мезенхимальных свойств. Инициация ЭМП осуществляется вследствие



**Таблица 1. Обзор исследований, посвященных участию  $\beta$ -аррестинов в патогенезе пролактино- или гормон роста-секретирующих аденом гипофиза**

Авторы, источники	Год	Исследуемый материал	Тип гормональной секреции	Краткий вывод
Gatto F. et al. [16]	2013	31 образец удаленных опухолей	ГР	Низкая экспрессия транскриптов $\beta$ -A1, но не $\beta$ -A2, коррелирует с лучшим ответом опухоли на ACC1
Gatto F. et al. [17]	2016	32 образца удаленных опухолей	ГР	Низкая экспрессия мРНК $\beta$ -A1 и $\beta$ -A2 связана с хорошей чувствительностью к длительной терапии ACC1
Coelho MC. et al. [18]	2018	40 образцов удаленных опухолей	ГР	Не выявлено связи между экспрессией мРНК $\beta$ -A2 с ответом на ACC1
Mangili F. et al. [11]	2021	Культура опухолевых лактотрофных клеток крысы	ПРЛ	Снижение экспрессии $\beta$ -A2 нарушало ингибирующее действие агониста DRD2 (BIM53097) на пролиферацию клеток; при снижении экспрессии $\beta$ -A2 клетки становились устойчивыми к медикаментозному лечению
Genesio et al. [12]	2023	Культура опухолевых лактотрофных клеток крысы	ПРЛ	Преимущественная активация сигнального пути $\beta$ -A2 с помощью специфического лиганда DRD2 – UNC9994 – оказывает более выраженный антипролиферативный эффект по сравнению с каберголином, обеспечивая при этом аналогичную антисекреторную активность
Akdemir et al. [19]	2025	Сыворотка крови 110 пациентов с акромегалией	ГР	Не обнаружено связи между полиморфизмом гена $\beta$ -A2 –rs34230287CC + TT – и ответом на ACC1; выявлена ассоциация генотипа $\beta$ -A2 –rs34230287 CT + TT – с меньшими размерами аденом (<10 мм) по сравнению с генотипом $\beta$ -A2-rs34230287CC ( $p = 0,017$ ) в группе пациентов, ответивших на лечение ACC1

**Примечание:** ГР – гормон роста; ПРЛ – пролактин;  $\beta$ -A1 –  $\beta$ -аррестин 1 типа;  $\beta$ -A2 –  $\beta$ -аррестин 2 типа; ACC1 – аналоги соматостатина 1 поколения; DRD2 – дофаминовые D2 рецепторы.

снижения экспрессии эпителиальных маркеров, таких как Е-кадгерин, и увеличения продукции мезенхимальных маркеров [22].

В зрелых тканях Е-кадгерин играет существенную роль в поддержании структуры эпителиального слоя. Снижение экспрессии этого белка приводит к утрате эпителиальной адгезии и приобретению клетками мезенхимальных свойств, что определяет их способность к инвазии. В онкологии ЭМП тесно связан с механизмом метастазирования, а снижение уровня Е-кадгерина, в свою очередь, рассматривается как маркер этих двух процессов [21, 23].

#### **Е-кадгерин и ПРЛ- и ГР-секретирующие аденомы гипофиза**

Клетки аденогипофиза экспрессируют Е-кадгерин, где он обеспечивает как физическую связь между соседними клетками, так и стабильность внутриклеточного цитоскелета [24]. В настоящее время исследования, касающиеся роли Е-кадгерина в патогенезе ПРЛ- или ГР- секретирующих аденом гипофиза, сосредоточены на изучении его связи с инвазивностью этих опухолей [25–29].

В одном из первых исследований экспрессии Е-кадгерина в ткани инвазивных и неинвазивных пролактином с помощью иммуногистохимического анализа Qian Z.R. et al. (2002) обнаружили более низкую экспрессию этого белка в инвазивных аденомах и в макро-

аденомах по сравнению с неинвазивными опухолями, особенно у мужчин по сравнению с женщинами [25]. В другом исследовании, выполненном Qian Z.R. et al. (2007), была установлена взаимосвязь между метилированием участка ДНК гена *CDH1* (Е-кадгерина) с последующим снижением степени экспрессии Е-кадгерина в клетках ПРЛ- или ГР- секретирующих аденом гипофиза, с одной стороны, и повышением степени инвазивности этих опухолей – с другой [26]. Chauvet N. et al. (2016) также пришли к выводу, что экспрессия Е-кадгерина снижена в инвазивных пролактиномах и соматотропиномах, что подчеркивает его патогенетическую роль в определении характера опухолевого роста [27]. В то же время Mendes G.A. et al. (2017) при иммуногистохимическом анализе удаленных ГР-секретирующих аденом гипофиза выявили наличие Е-кадгерина только в 96,7% образцов, но без статистически значимой связи между уровнем его экспрессии и степенью инвазивности опухоли. Проведенный этими же авторами анализ гена *CDH1* (Е-кадгерина) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) показал его экспрессию только в 50% случаев, из которых 65,7% были представлены инвазивными опухолями. Корреляции между экспрессией гена *CDH1* (Е-кадгерина) и инвазивностью опухоли также не было обнаружено [28]. Несмотря на то что большинство исследователей находит связь между уровнем экспрессии Е-кадгерина в ткани ПРЛ- или ГР-секретирующих аденом гипофиза

и инвазивностью их роста, этот аспект требует проведения дополнительных исследований.

Исследуя пациентов с акромегалией, Fougner S.L. et al. (2010) нашли, что низкие уровни Е-кадгерина были ассоциированы с высокой инвазивностью опухоли, а повышение уровня этого белка, напротив, было связано с лучшим ответом на терапию ACC1 [29].

Далее целый ряд исследований был посвящен изучению влияния экспрессии Е-кадгерина на эффективность терапии ACC1 при акромегалии [30–34]. Venegas-Moreno E. et al. (2019) пришли к выводу, что потеря мембранного Е-кадгерина коррелирует с резистентностью к терапии ACC1, особенно в редко-гранулированных соматотропиномах [30]. В работе Puig-Domingo M. et al. (2020) при оценке экспрессии этого белка в 100 образцах опухолевой ткани у пациентов с акромегалией была показана высокая чувствительность (83,7%) и специфичность (72,6%) определе-

ния Е-кадгерина как предиктора ответа на ACC1 [31]. Однако Soukup J. et al. (2021), исследовав экспрессию Е-кадгерина в ткани удаленных соматотропином, не обнаружили различий в уровнях этого белка между группами пациентов, ответивших и не ответивших на применение ACC1 [32]. Gliga S. et al. (2024) продемонстрировали 100% чувствительность и 100% специфичность Е-кадгерина в прогнозировании характера терапевтического ответа на ACC1 [33]. Аналогичные результаты были получены в исследовании ACROFAST (2024), где было показано улучшение биохимического контроля акромегалии при использовании персонализированного подхода, базировавшегося на определении экспрессии Е-кадгерина в соматотропиномах (78 против 53% в группе контроля) [34].

Основные результаты исследований участия Е-кадгерина в патогенезе ПРЛ- или ГР-секретирующих аденом гипофиза отражены в *таблице 2*.

**Таблица 2. Обзор исследований, посвященных участию Е-кадгерина в патогенезе пролактин- или гормон роста-секретирующих аденом гипофиза**

Авторы, источники	Год	Исследуемый материал	Тип гормональной секреции	Краткий вывод
Qian Z.R. et al. [25]	2002	47 образцов удаленных опухолей	ПРЛ	Снижение экспрессии Е-кадгерина связано с инвазивностью опухоли
Qian Z.R. et al. [26]	2007	69 образцов удаленных опухолей	ПРЛ ГР	Метилирование участка ДНК гена <i>CDH1</i> (Е-кадгерин) и снижение уровня экспрессии Е-кадгерина связано с инвазивностью опухоли
Fougner S.L. et al. [29]	2010	83 образца удаленных опухолей	ГР	Снижение экспрессии Е-кадгерина связано с инвазивностью опухоли; повышение экспрессии Е-кадгерина ассоциировано с положительным ответом на ACC1
Chauvet N. et al. [27]	2016	45 образцов удаленных опухолей	ПРЛ ГР	Снижение экспрессии Е-кадгерина связано с инвазивностью опухоли
Mendes G.A. et al. [28]	2017	35 образцов удаленных опухолей	ГР	Не обнаружено связи между уровнем экспрессии Е-кадгерина с инвазивностью опухоли; не обнаружено корреляции между экспрессией гена <i>CDH1</i> и инвазивностью опухоли
Venegas-Moreno E. et al. [30]	2019	55 образцов удаленных опухолей	ГР	Потеря мембранного Е-кадгерина коррелирует с резистентностью к ACC1, особенно в редко-гранулированных опухолях
Puig-Domingo M. et al. [31]	2020	100 образцов удаленных опухолей	ГР	Высокая чувствительность (83,7%) и специфичность (72,6%) определения Е-кадгерина как предиктора ответа на ACC1
Soukup J. et al. [32]	2021	31 образец удаленных опухолей	ГР	Не обнаружено различий в уровнях экспрессии Е-кадгерина между группами пациентов, отвечающих или не отвечающих на ACC1
Gluga S. et al. [33]	2024	21 образец удаленных опухолей	ГР	Высокая чувствительность (100%) и специфичность (100%) Е-кадгерина как предиктора ответа на ACC1
Marques-Pamies M. et al. [34]	2024	85 образцов удаленных опухолей	ГР	Улучшение биохимического контроля акромегалии, базировавшегося на определении экспрессии Е-кадгерина (78 против 53% в группе контроля)

**Примечание:** ГР – гормон роста; ПРЛ – пролактин; ACC1 – аналоги соматостатина 1 поколения.

Результаты большинства научных работ демонстрируют участие Е-кадгерина в механизмах, определяющих степень инвазивности ПРЛ- или ГР-секретирующих аденом гипофиза, а также его роль в качестве возможного предиктора терапевтического ответа на применение АСС1. Таким образом, Е-кадгерин может стать перспективным биомаркером инвазивности соматотропином и пролактином, а также перспективным предиктором, определяющим характер ответа на терапию АСС1 у пациентов с акромегалией, позволяющим персонализировать алгоритм медикаментозного лечения. Например, больные акромегалией с низкой экспрессией Е-кадгерина могут рассматриваться в качестве кандидатов для перевода с АСС1 на альтернативные препараты, обладающие иным механизмом действия, такие как пэгвисомант.

## Заключение

Результаты поиска научных публикаций, посвященных изучению  $\beta$ -А и Е-кадгерина, свидетельствуют о том, что, с одной стороны, выполнено большое количество исследований общебиологической роли этих молекул, но с другой — число работ об их влия-

нии на клиническое течение и ответ на терапию при ПРЛ- или ГР-секретирующих аденомах гипофиза крайне ограничено. Экспрессия  $\beta$ -А обнаруживается свою связь с характером терапевтического ответа на АСС1 при акромегалии, а также имеет определенный потенциал в прогнозировании эффективности лечения АДР при пролактиномах. Снижение уровня Е-кадгерина ассоциируется с более агрессивными фенотипами соматотропином и пролактином, равно как и с ухудшением ответа на терапию АСС1 при акромегалии. Е-кадгерин представляется более перспективным прогностическим биомаркером ответа на лечение АСС1 у пациентов с акромегалией по сравнению с  $\beta$ -аррестином. Внедрение оценки этих биомаркеров в клиническую практику могло бы способствовать оптимизации выбора лечебных стратегий и улучшению исходов у пациентов с ПРЛ- или ГР-секретирующими аденомами гипофиза. Однако для окончательной оценки клинической значимости и валидации  $\beta$ -аррестинов и Е-кадгерина в качестве прогностических биомаркеров при пролактиномах и акромегалии необходимы дополнительные исследования.

## Литература/References

- Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):347–55. doi: 10.1016/j.ecl.2020.04.002.
- Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):228–43. doi: 10.1007/s12022-017-9498-z.
- Пржиалковская Е.Г., Мокрышева Н.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Андиферов М.Б. с соавт. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2024;21(2):215–249. doi: 10.14341/omet13153.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Андреева Е.Н., Гринева Е.Н., Марова Е.И. с соавт. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2023;20(2):170–188. doi: 10.14341/omet13002.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273–88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
- Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
- Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6–26. doi: 10.1007/s12022-022-09703-7.
- Song Q, Ji Q, Li Q. The role and mechanism of  $\beta$ -arrestins in cancer invasion and metastasis (Review). *Int J Mol Med*. 2018;41(2):631–39. doi: 10.3892/ijmm.2017.3288.
- Smith JS, Rajagopal S. The  $\beta$ -arrestins: Multifunctional regulators of G protein-coupled receptors. *J Biol Chem*. 2016;291(17):8969–77. doi: 10.1074/jbc.R115.713313.
- Aamna B, Kumar Dan A, Sahu R, Behera SK, Parida S. Deciphering the signaling mechanisms of  $\beta$ -arrestin1 and  $\beta$ -arrestin2 in regulation of cancer cell cycle and metastasis. *J Cell Physiol*. 2022;237(10):3717–33. doi: 10.1002/jcp.30849.
- Mangili F, Giardino E, Treppiedi D, Barbieri AM, Catalano R, Locatelli M et al. Beta-arrestin 2 is required for dopamine receptor type 2 inhibitory effects on AKT phosphorylation and cell proliferation in pituitary tumors. *Neuroendocrinology*. 2021;111(6):568–79. doi: 10.1159/000509219.
- Di Muro G, Mangili F, Esposito E, Barbieri AM, Catalano R, Treppiedi D et al.  $\beta$ -arrestin 2-biased dopamine receptor type 2 (DRD2) agonist is more efficacious than cabergoline in reducing cell proliferation in PRL-secreting but not in non-functioning pituitary tumor cells. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3218. doi: 10.3390/cancers15123218.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):182–217. doi: 10.1124/pr.110.002642.
- Spada A, Mantovani G, Lania AG, Treppiedi D, Mangili F, Catalano R et al. Pituitary tumors: Genetic and molecular factors underlying pathogenesis and clinical behavior. *Neuroendocrinology*. 2022;112(1):15–33. doi: 10.1159/000514862.
- Treppiedi D, Mangili F, Giardino E, Catalano R, Locatelli M, Lania AG et al. Cytoskeleton protein filamin A is required for efficient somatostatin receptor type 2 internalization and recycling through Rab5 and Rab4 sorting endosomes in tumor somatotroph cells. *Neuroendocrinology*. 2020;110(7–8):642–52. doi: 10.1159/000503791.
- Gatto F, Feelders R, van der Pas R, Kros JM, Dogan F, van Koetsveld PM et al.  $\beta$ -Arrestin 1 and 2 and G protein-coupled receptor kinase 2 expression in pituitary adenomas: Role in the regulation of response to somatostatin analogue treatment in patients with acromegaly. *Endocrinology*. 2013;154(12):4715–25. doi: 10.1210/en.2013-1672.
- Gatto F, Biermasz NR, Feelders RA, Kros JM, Dogan F, van der Lely AJ et al. Low  $\beta$ -arrestin expression correlates with the responsiveness to long-term somatostatin analog treatment in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):651–62. doi: 10.1530/EJE-15-0391.
- Coelho MCA, Vasquez ML, Wildemberg LE, Vazquez-Borrego MC, Bitana L, Camacho AHDS et al. Molecular evidence and clinical importance of  $\beta$ -arrestins expression in patients with acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2018;22(4):2110–16. doi: 10.1111/jcmm.13427.
- Akdemir AS, Metin Armagan D, Polat Korkmaz O, Ozkaya HM, Kadioglu P, Gazioğlu N et al. Association between  $\beta$ -arrestin-2 and filamin-A gene variations with medical treatment response in acromegaly patients. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2025;50(1):32–41. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03611-3.
- Засадевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Роль кадгерина в норме и при развитии рака молочной железы. *Архив патологии*. 2015;77(3):57–64. doi: 10.17116/patol201577357-64.
- Niessen CM, Leckband D, Yap AS. Tissue organization by cadherin adhesion molecules: dynamic molecular and cellular mechanisms of morphogenetic regulation. *Physiol Rev*. 2011;91(2):691–731. doi: 10.1152/physrev.00004.2010.
- Mendonsa AM, Na TY, Gumbiner BM. E-cadherin in contact inhibition and cancer. *Oncogene*. 2018;37(35):4769–80. doi: 10.1038/s41388-018-0304-2.
- Burandt E, Lübbersmeyer F, Gorbokov N, Buscheck F, Luecke AM, Menz A et al. E-Cadherin expression in human tumors: a tissue microarray study on 10,851 tumors. *Biomark Res*. 9 2021;9(1):44. doi: 10.1186/s40364-021-00299-4.
- Kikuchi M, Yatabe M, Kouki T, Fujiwara K, Takigami S, Sakamoto A, Yashiro T. Changes in E- and N-cadherin expression in developing rat adenohypophysis. *Anat Rec (Hoboken)*. 2007;290(5):486–90. doi: 10.1002/ar.20516.
- Qian ZR, Li CC, Yamasaki H, Mizusawa N, Yoshimoto K, Yamada S et al. Role of E-cadherin,  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -catenins, and p120 (cell adhesion molecules) in prolactinoma behavior. *Mod Pathol*. 2002;15(12):1357–65. doi: 10.1097/01.MP.0000039572.75188.1A.
- Qian ZR, Sano T, Yoshimoto K, Asa SL, Yamada S, Mizusawa N, Kudo E. Tumor-specific downregulation and methylation of the CDH13 (H-cadherin) and CDH1 (E-cadherin) genes correlate with aggressiveness of human pituitary adenomas. *Mod Pathol*. 2007;20(12):1269–77. doi: 10.1038/modpathol.3800965.
- Chauvet N, Romanò N, Meunier AC, Galibert E, Fontanaud P, Mathieu MN et al. Combining cadherin expression with molecular markers discriminates invasiveness in growth hormone and prolactin pituitary adenomas. *J Neuroendocrinol*. 2016;28(2):12352. doi: 10.1111/jne.12352.
- Mendes GA, Haag T, Trott G, Rech CGSL, Ferreira NP, Oliveira MC et al. Expression of E-cadherin, Slug and NCAM and its relationship to tumor invasiveness in patients with acromegaly. *Braz J Med Biol Res*. 2017;51(2):e6808. doi: 10.1590/1414-431X20176808.
- Fougner SL, Lekva T, Borota OC, Hald JK, Bollerslev J, Berg JP. The expression of E-cadherin in somatotroph pituitary adenomas is related to tumor size, invasiveness, and somatostatin analog response. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2334–42. doi: 10.1210/jc.2009-2197.

30. Venegas-Moreno E, Flores-Martinez A, Dios E, Vazquez-Borrego MC, Ibanez-Costa A, Madrazo-Atutxa A et al. E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly. *J Cell Mol Med.* 2019;23(5):3088–96. doi: 10.1111/jcmm.13851.
31. Puig-Domingo M, Gil J, Sampedro-Nunez M, Jorda M, Webb SM, Serra Get al. Molecular profiling for acromegaly treatment: A validation study. *Endocr Relat Cancer* 2020;27(6):375–89. doi: 10.1530/ERC-18-0565.
32. Soukup J, Hornychova H, Manethova M, Michalova K, Michnova L, Popovska L et al. Predictive and prognostic significance of tumour subtype, SSTR1-5 and e-cadherin expression in a well-defined cohort of patients with acromegaly. *J Cell Mol Med.* 2021;25(5):2484–92. doi: 10.1111/jcmm.16173.
33. Gliga MC, Chinezu L, Pascanu IM. Predicting response to medical treatment in acromegaly via granulation pattern, expression of somatostatin receptors type 2 and 5 and E-cadherin. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):8663. doi: 10.3390/ijms25168663.
34. Marques-Pamies M, Gil J, Sampedro-Nunez M, Valassi E, Biagetti B, Gimenez-Palop O et al. Personalized medicine in acromegaly: The ACROFAST Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;110(1):30–40. doi: 10.1210/clinem/dgae444.

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

**\*Ашимова Регина Рафиковна** — ассистент кафедры эндокринологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-эндокринолог ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр». ORCID: 0000 0003-3342-9412; e-mail: regina\_ashimova@mail.ru

**Вагапова Гульнар Рифатовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-эндокринолог ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр». ORCID: 0000 0001-8493-7893; e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

**Насыбуллина Фарида Алимбековна** — врач-эндокринолог ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыхова». ORCID: 0000-0003-2180-4414; e-mail: nasybullinaf@mail.ru

**Пашаев Бахтияр Юсуфович** — врач-нейрохирург ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр», ассистент кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. ORCID: 0000 0003-3702-7488; e-mail: bpashaev@yandex.ru

**Хафизов Артур Рафаэлевич** — врач-эндокринолог, заместитель генерального директора по клинко-экспертной работе ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр». ORCID: 0000 0002-1448-4945; e-mail: Hafartur@gmail.com

\*Автор, ответственный за переписку: regina\_ashimova@mail.ru

**Рукопись получена 22.09.2025. Рецензия получена 22.09.2025. Принята к публикации 10.10.2025.**

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

**\*Regina R. Ashimova** — assistant at the Department of endocrinology, Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, endocrinologist at Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia. ORCID: 0000 0003-3342-9412; e-mail: regina\_ashimova@mail.ru

**Gulnar R. Vagapova** — D. Sci (Med.), Professor, Head of the Department of endocrinology, Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, endocrinologist at Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia. ORCID: 0000 0001-8493-7893; e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

**Farida A. Nasybullina** — endocrinologist at City Clinical Hospital No. 7 named after. M.N. Sadykov, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0003-2180-4414; e-mail: nasybullinaf@mail.ru

**Bakhtiyar Yu. Pashayev** — neurosurgeon at Interregional Clinical and Diagnostic Center, assistant at the Department of neurosurgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000 0003-3702-7488; e-mail: bpashaev@yandex.ru

**Artur R. Khafizov** — endocrinologist, Deputy Director General for clinical expertise work, Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia. ORCID: 0000 0002-1448-4945; e-mail: Hafartur@gmail.com

\*Corresponding author: regina\_ashimova@mail.ru

**Received: 22.09.2025. Revision Received: 22.09.2025. Accepted: 10.10.2025.**





# Саркопения и ожирения – две стороны одной медали. Инкретиновые технологии в решении проблемы

Демидова Т.Ю.<sup>1</sup>, Толмачева К.А.<sup>2</sup>, Прилепа С.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), г. Москва

<sup>2</sup>ГУЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Тулы им. Е.Г. Лазарева», г. Тула

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

Ожирение – одна из самых серьезных проблем здравоохранения в XXI в., затрагивающая миллионы людей по всему миру (примерно 42–43% взрослого населения). Вместе с этим наблюдается глобальная тенденция к увеличению продолжительности жизни, в связи с чем неизбежно возрастает частота коморбидной патологии, одной из которых является саркопения. Последняя, по оценкам международных экспертов, к 2045 г. также станет общемировой проблемой. В таких условиях неуклонно растет актуальность темы саркопенического ожирения. Важным аспектом, который часто упускается из виду в контексте борьбы с ожирением, является сохранение мышечной массы, которая играет ключевую роль в поддержании здоровья и качества жизни. Цель данного обзора – проанализировать данные о влиянии современных препаратов, таких как тирзепатид и семаглутид, на мышечную ткань.

**Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет, саркопения, саркопеническое ожирение, семаглутид, тирзепатид.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Толмачева К.А., Прилепа С.А. Саркопения и ожирения – две стороны одной медали: инкретиновые технологии в решении проблемы. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 43–54. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-06



## Sarcopenia and obesity: Two sides of the same coin. Incretin technologies in addressing the problem

Demidova T.Yu.<sup>1</sup>, Tolmacheva K.A.<sup>2</sup>, Prilepa S.A.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>City Clinical Hospital № 2 named after E. G. Lazarev, Tula, Russia

<sup>3</sup>Tula State University, Tula, Russia

Obesity has become one of the most serious health problems in the 21st century, affecting millions of people worldwide (approximately 42–43% of the adult population). However, there is a tendency to increase life expectancy in the world, which inevitably increases the frequency of comorbid pathology, one of which is sarcopenia. According to international experts, sarcopenia will become a global problem by 2045. The urgency of the problem of sarcopenic obesity is due to the steadily increasing prevalence of obesity worldwide. An important aspect that is often overlooked in the context of combating obesity is the preservation of muscle mass, which plays a key role in maintaining health and quality of life. The purpose of our review is to analyze data on the effect of modern drugs such as tirzepatide and semaglutide on muscle tissue.

**Key words:** obesity, diabetes, sarcopenia, sarcopenic obesity, semaglutide, tirzepatide.

**For citation:** Demidova T.Yu., Tolmacheva K.A., Prilepa S.A. Sarcopenia and obesity: Two sides of the same coin. Incretin technologies in addressing the problem. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 43–54. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-06

### Введение

Современная демографическая тенденция к увеличению продолжительности жизни населения сопровождается ростом распространенности хронических неинфекционных заболеваний, среди которых особое место занимает ожирение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. 2,5 млрд взрослых людей (в возрасте 18 лет и старше) имели избыточный вес, из них 890 млн страда-

ли от ожирения. Это означает, что избыточная масса тела была у 43% взрослых [1]. Для сравнения: в 1990 г. избыточный вес отмечался только у 25% взрослых людей; это подчеркивает значительный рост данной проблемы за последние три десятилетия. Если текущие тенденции сохранятся, то к 2030 г., по прогнозам, до 60% населения планеты (3,3 млрд человек) будут страдать от избыточного веса (2,2 млрд) или ожирения (1,1 млрд) [2].



**Рисунок 1.** Саркопеническое ожирение как результат двух демографических тенденций – увеличения распространенности ожирения и повышения продолжительности жизни населения. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Распространенность ожирения в Российской Федерации, по данным статистики, также демонстрирует устойчивое увеличение. В период с 2018 по 2024 г. этот показатель среди всего населения страны вырос на 18,8% [3]. По состоянию на сентябрь 2024 г., численность населения, страдающего ожирением в России, достигла около 40 млн человек. В рамках федеральных просветительских мероприятий было озвучено предостережение: к 2030 г. каждый второй взрослый человек на планете может столкнуться с этой проблемой, если не будут предприняты решительные общественные меры. Ожирение охарактеризовано как «эпидемия будущего», при этом подчеркнута его непосредственная связь с рядом других патологических состояний.

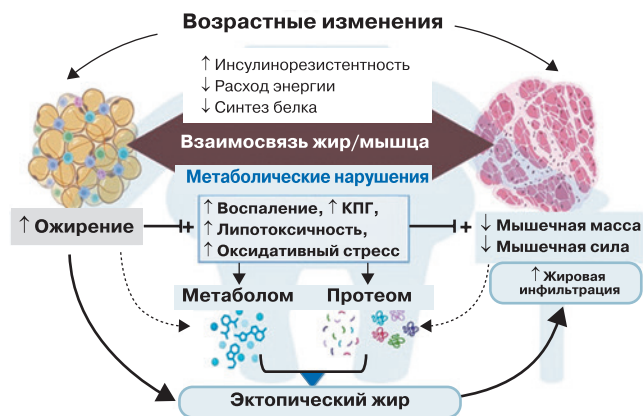
Глобальное увеличение численности пожилых людей определяет повышенное внимание к проблеме избыточного веса в этой демографической группе. Особенностью течения ожирения в гериатрической популяции является частое его сочетание с характерным возрастным прогрессирующим снижением мышечной массы и силы – саркопенией (рис. 1) [4]. Согласно оценкам международных экспертов, саркопения к 2045 г. станет общемировой проблемой, что обусловлено старением населения нашей планеты, повышением продолжительности жизни, а следовательно, и количества лиц пожилого и старческого возраста. Предполагается, что число пожилых людей в мире с 2000 по 2050 г. возрастет с 600 млн до 2 млрд человек. Частота встречаемости саркопении в мире при этом увеличится на 70% – до 32 млн человек в 2045 г. [1].

Эти взаимосвязанные эпидемиологические тенденции – рост ожирения и повышение частоты саркопении (особенно в пожилых возрастных группах) – создают синергический эффект, который имеет огромную клиническую и социальную значимость. Она проявляется в значительном снижении функциональной

независимости, усугублении хронических заболеваний и ухудшении качества жизни пациентов, что в совокупности ведет к колоссальной нагрузке на системы здравоохранения и экономику общества в условиях старения населения [5].

### Определение саркопенического ожирения

Саркопения, развивающаяся на фоне хронических заболеваний, длительных периодов иммобилизации и/или нарушения потребления питательных веществ, получила название «вторичной саркопении». Одним из примеров этой формы саркопении служит саркопеническое ожирение (СО), при котором избыточная жировая масса не только сочетается с потерей мышечной массы и мышечной силы, но и стимулирует прогрессирование этого негативного процесса. Ожирение, диагностируемое при индексе массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, является распространенным хроническим заболеванием, затрагивающим людей старшего возраста и ассоциированным с риском широкой коморбидности. Увеличение жировой массы активирует каскад воспалительных реакций, которые приводят к потере мышц и внутримиеоцеллюлярному отложению липидов. Жировые клетки активируют иммунные клетки, такие как тучные клетки, Т-клетки, макрофаги, усиливая эффекты лептина и ингибируя адипонектин, что, в свою очередь, влечет за собой увеличение высвобождения цитокинов (интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ ) и запуск проинфламаторного статуса. В результате развивается как системное, так и локальное (на уровне мышечной ткани) провоспалительное состояние, вызывающее внутримиеоцеллюлярное отложение липидов, развитие липотоксичности, подавление синтеза мышечного белка и мышечной сократимости. Некоторые из этих изменений опосредованы и дополнительно усиливаются гормональными изменениями вследствие старения, что приводит к снижению уровня анаболических гормонов, отвечающих за стимуляцию синтеза мышц и активацию системы сигнализации, через такие факторы, как инсулиноподобный фактор роста, эстроген и тестостерон. При этом уровень катаболических гормонов, таких как кортизол, напротив, увеличивается. Эпидемиологические исследования показывают, что содержание жира в теле возрастает до 70 лет, а мышечная масса начинает уменьшаться после 40 лет жизни. Процессы старения инициируют множество факторов, способствующих увеличению жировой массы и снижению мышечной массы. Наличие одновременно этих двух состояний синергически приводит к более высокому совокупному риску развития метаболических функциональных нарушений, чем каждое из этих состояний в отдельности. Распространенность саркопении и ожирения повышается с возрастом, а их сосуществование становится результатом множества факторов, включающих изменения в питании и физической активности, энер-



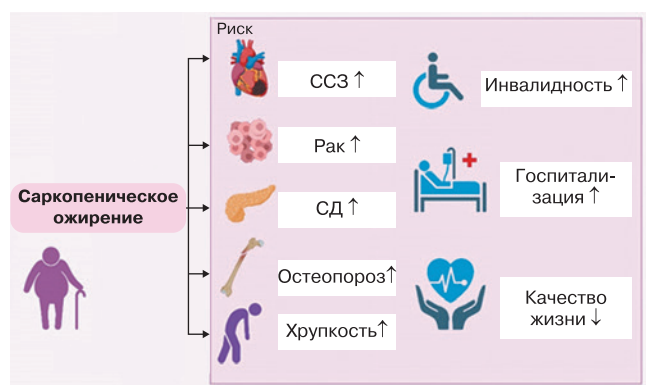
**Рисунок 2.** Факторы, располагающие к развитию саркопенического ожирения. КПГ – конечные продукты гликирования.

гетическом метаболизме, нарушения гормональных и воспалительных путей (рис. 2).

Встречаемость СО варьируется от 4,4 до 84,0% среди мужчин и от 3,6 до 94,0% среди женщин в зависимости от используемого определения этого состояния, хотя последние данные показывают, что среди людей в возрасте >60 лет сочетание саркопении и ожирения имеет место в 28,3% случаев.

Сочетание избыточной жировой массы и дефицита мышечной ткани при СО наносит двойной удар по метаболическому здоровью, усиливая предрасположенность организма к инсулинорезистентности (ИР), что обуславливает прямую связь между наличием СО и частотой развития сахарного диабета 2 типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), увеличением риска развития остеопороза и низкотравматичных переломов, а также ряда онкологических заболеваний (рис. 3).

В феврале 2022 г. Европейским обществом клинического питания и обмена веществ (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) и Европейской ассоциацией по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO) были опубликованы первые консенсусные рекомендации по определению и диагностике СО, согласно которым оно



**Рисунок 3.** Основные риски, связанные с саркопеническим ожирением. СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

представляет собой клиническое и функциональное состояние, характеризующееся сочетанием избытка жировой ткани в организме (>25% у мужчин и >35% у женщин) и саркопении [6]. При подозрении на саркопению необходима двухэтапная оценка мышечной массы и функции. На первом этапе выявляются лица, у которых есть риск саркопении. Для этого используется опросник SARC-F (A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia), включающий пять вопросов, касающихся степени затруднений при выполнении пациентом повседневных действий (сила, ходьба, подъем со стула, подъем по лестнице, количество падений в течение предшествующего года); также в рамках этого исследования возможно измерение окружности голени. Если скрининг положительный или имеются клинические подозрения на саркопению, следующим шагом становится оценка мышечной силы с определением силы хвата и т.д. Это основной тестовый критерий, поскольку потеря силы обычно предшествует значительной потере массы. При снижении мышечной силы необходимо подтвердить дефицит мышечной массы с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) или биоимпедансного анализа. Наличие как измененной функции скелетных мышц, так и снижения их массы относительно массы тела у лиц с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> достаточно для диагностики СО [6].

Отметим, что СО не является сугубо геронтологической проблемой, поскольку снижение мышечной массы и силы на фоне избыточного накопления жира наблюдается в разных возрастных группах. Так, при анализе данных 108 лиц с ожирением, имевших средний возраст  $43,0 \pm 11,1$  года, саркопения встречалась у них с частотой 11,1 и 13,9% в зависимости от использованных диагностических критериев (низкая мышечная масса или низкая мышечная сила соответственно). Наибольшее число случаев саркопении в этой группе было зафиксировано среди женщин среднего возраста [7].

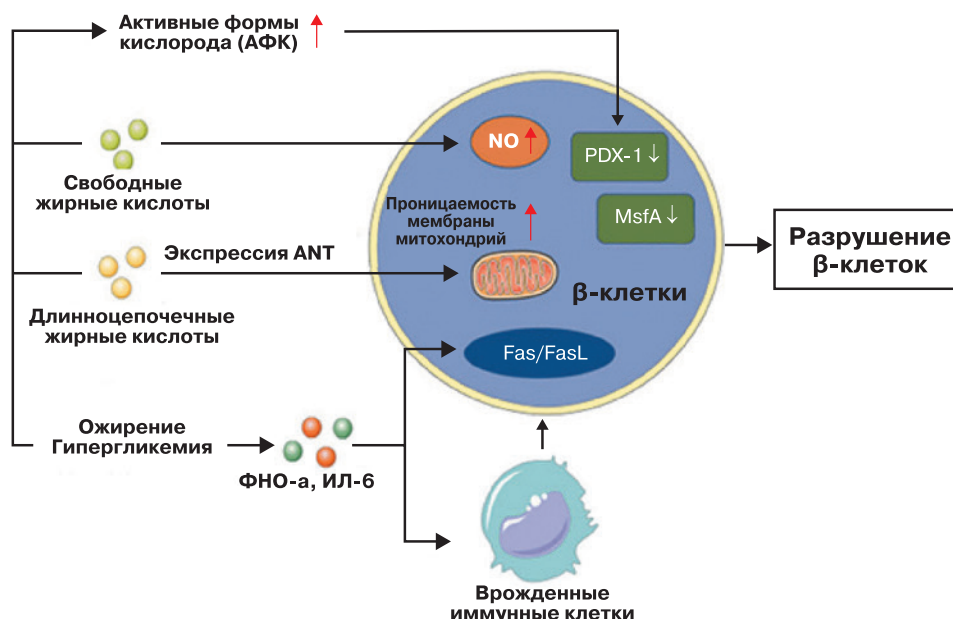
Дополнительно крупное голландское исследование Dutch Lifelines ( $n = 119494$ ) выявило, что распространенность СО среди лиц в возрасте 20–29,9 года составляла 0,4%, увеличиваясь до 0,6% в категории 30–39,9 года и до 0,8% в группе 40–49,9 года. Пиковый показатель встречаемости СО (2,6%) наблюдался в возрастной категории 60–69,9 года [8].

Систематический обзор 2022 г. позволил установить, что СО нередко имеет место и в детском возрасте: так, его частота среди детей и подростков (5–19 лет) варьировалась от 5,66 до 69,7% у девочек и от 7,2 до 81,3% у мальчиков [9].

Добавим, что во всех вышеприведенных исследованиях также была подтверждена ассоциация СО с кардиометаболическими заболеваниями, НАЖБП, хроническим воспалением и депрессивными состояниями.

Таким образом, СО значительно усугубляет негативные последствия ожирения, способствуя снижению





**Рисунок 4. Механизм нарушения секреции инсулина при ожирении.** ANT – азотистый нуклеотидный транслокатор; рецептор Fas – Fas cell surface death receptor; FasL – лиганд Fas; PDX-1 (Pancreatic and Duodenal homeobox 1); MafA – факторы транскрипции. Адаптировано из [10]

метаболической функции, увеличению риска падений и переломов, а также ухудшению физической активности, функциональной независимости и общего качества жизни.

### Механизмы развития саркопенического ожирения

Патогенез СО представляет собой сложную многофакторную проблему, объединяющую механизмы развития как ожирения, так и саркопении. В его основе лежит хронический дисбаланс между поступлением и расходом энергии, вызывающий чрезмерное накопление жировой массы, особенно висцеральной. Избыточная жировая ткань активно функционирует как эндокринный орган, секретируя провоспалительные цитокины (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли-α) и адипокины, которые способствуют формированию хронического низкоинтенсивного системного воспаления.

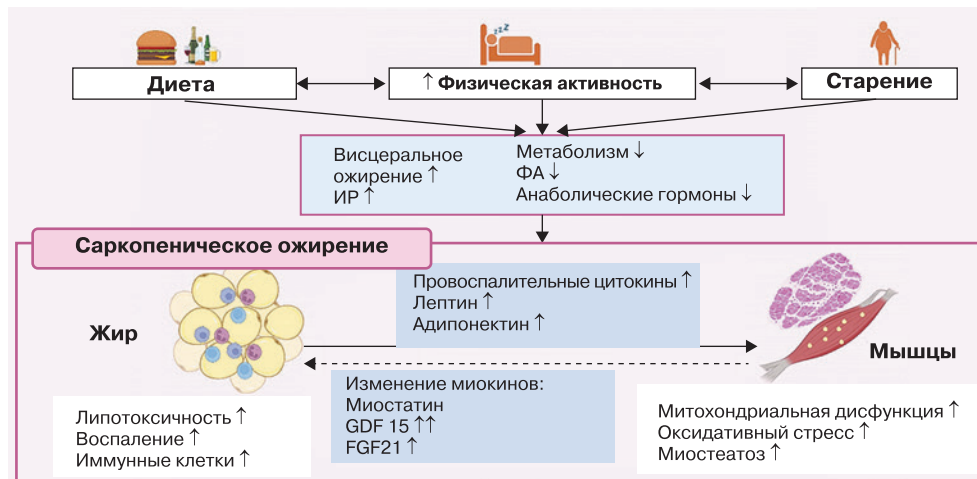
Одним из ключевых факторов развития СО выступает снижение инсулиновой активности, обусловленное как нарушением секреции в β-клетках, так и развитием ИР. Так, высокий уровень свободных жирных кислот (СЖК) и хроническая воспалительная среда в условиях висцерального ожирения способствуют значительному увеличению продукции активных форм кислорода (АФК), тем самым активируя механизмы окислительного стресса. β-клетки островков поджелудочной железы особенно уязвимы к воздействию АФК из-за их изначально низкого уровня антиоксидантных ферментов. Следовательно, АФК могут как напрямую повреждать β-Клетки, индуцируя апоптоз, так и опосредованно влиять на сигнальный путь инсулина, ингибируя их функцию. Более того, хронически избыточные уровни АФК способны вызывать поте-

рю транскрипционных факторов, таких как PDX-1 и MafA, что определяет нарушение экспрессии гена инсулина. По мере разрушения β-клеток происходит задержка пика секреции инсулина. Это, в свою очередь, усугубляет колебания уровня глюкозы в крови, что создает дополнительную серьезную нагрузку и обуславливает повреждение оставшихся β-клеток, замыкая порочный круг их разрушения (рис. 4) [10].

Воспаление и липотоксичность, связанные с избытком СЖК, приводят к развитию ИР не только в жировой, но и в мышечной ткани. В норме в миоцитах инсулин, воздействуя через тирозинкиназные рецепторы, активирует внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), протеинкиназа B (Akt) и протеинкиназа mTOR (сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR). Следствием этого становится интенсификация синтеза гликогена и белков в скелетной мускулатуре. Однако воспаление и ИР не только нарушают способность мышц эффективно поглощать и утилизировать глюкозу, но и снижают анаболические эффекты инсулина в отношении синтеза белка. Это происходит как из-за снижения активации mTORC1 (главного регулятора синтеза белка), так и вследствие повышения активации семейства транскрипционных факторов FoxO, стимулирующих катаболизм белка и деградацию мышечных волокон [11]. Важно и то, что в условиях ожирения макрофаги жировой ткани изменяют свой фенотип на провоспалительный (M1), стимулируя секрецию цитокинов и хемокинов (интерлейкинов 6 и 1β, фактора некроза опухоли-α, MCP-1, CCR2, CCR5), которые инфильтрируют мышечную ткань, вызывая ее повреждение и атрофию.

СО характеризуется миостеатозом — аномальным накоплением липидов (триацилглицеринов и цера-





**Рисунок 5. Механизмы развития саркопенического ожирения.** ИР – инсулинорезистентность; ФА – физическая активность; GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) – цитокин, входящий в суперсемейство трансформирующих факторов роста бета (TGF-β); FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21) – гормон, принадлежащий к семейству факторов роста фибробластов. Адаптировано из [11]

мидов) внутри мышечных клеток, которое относится к проявлениям липотоксичности, усугубляющей ИР и нарушение митохондриальной функции. Митохондриальная дисфункция, в свою очередь, приводит к увеличению продукции АФК и окислительному стрессу. Окислительный стресс повреждает митохондрии, ДНК, снижает синтез АТФ, запускает апоптотические пути и вызывает стресс эндоплазматического ретикулума, что в итоге разрушает белки и способствует потере мышечной массы [11].

Таким образом, саркопеническое ожирение представляет собой порочный круг, где избыток жира и хроническое воспаление способствуют ИР, митохондриальной дисфункции и окислительному стрессу, что напрямую обуславливает потерю мышечной массы и усугубление обоих состояний (рис. 5).

Влияние агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на композиционный состав тела

Композиционный состав тела, определяемый соотношением жировой и безжировой массы, – критически важный фактор для сердечно-сосудистого здоровья и метаболических процессов. Поддержание его стабильности регулируется сложным физиологическим взаимодействием между потреблением макронутриентов и расходом энергии. Снижение массы тела, особенно интенсивное, как правило, сопровождается редукцией не только жирового, но и тощего компонента, включая мышечную массу. По некоторым данным, от 15 до 40% общего снижения веса приходится именно на мышечную ткань [12]. Этот процесс усугубляется тем, что каждый потерянный килограмм мышц сокращает расход энергии в состоянии покоя примерно на 13 ккал в день, тогда как потеря килограмма жира уменьшает его лишь на 4,5 ккал [12]. Данный феномен потери мышечной массы может приводить к снижению основного обмена, ухудшению функционального статуса и повышению вероятности развития саркопении. Напротив, прирост мышечной массы даже на 10% кор-

релирует со снижением ИР на 11% и с уменьшением распространенности предиабета на 12% [11, 13].

Необходимость терапии ожирения во всех группах пациентов неоспорима, однако к ведению пациентов с СО, особенно в пожилом возрасте, требуется особый подход. Снижение веса у таких «хрупких» больных должно быть постепенным, с обязательным акцентом на силовые тренировки для сохранения мышечной силы и минеральной плотности костей. Важнейшим аспектом при выборе медикаментозной терапии ожирения, особенно для лиц с риском развития или с уже имеющейся саркопенией, выступает оценка ее влияния на соотношение потери жировой и мышечной массы, а также на мышечную функцию и метаболизм. В этом контексте особое внимание привлекают препараты инкретинового ряда, которые продемонстрировали значительные преимущества не только в контроле гликемии и снижении массы тела, но и с точки зрения существенного улучшения кардиометаболического риска, что делает их особенно актуальными для пожилых пациентов с высокой коморбидностью. При этом, однако, на фоне значительной потери веса возникает серьезная проблема: до 40% общей потери массы тела при применении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) может составлять не жировая, а безжировая (мышечная) масса [14]. Это вызывает обоснованные опасения насчет потенциала такой терапии в плане развития или усугубления саркопении, особенно у уязвимых групп населения, таких как пожилые люди, пациенты с СО и хронической болезнью почек (ХБП).

В целом влияние арГПП-1 на скелетные мышцы является комплексным и многогранным, объединяющим как потенциально негативные, так и позитивные эффекты. Например, клеточные исследования *in vitro* свидетельствуют, что лираглутид и эксендин-4 оказывают комплексное защитное действие на миоциты. Они замедляют клеточное старение, стимулируют образование новых мышечных волокон и улучшают клеточный

метаболизм, противодействуя процессам, ведущим к атрофии [15]. В частности, эти препараты активируют ключевые энергетические пути (AMPK) и белки (PGC-1 $\alpha$ ), что улучшает функцию митохондрий — «энергостанций» клетки — и повышает усвоение глюкозы [16]. Кроме того, было установлено, что арГПП-1 блокируют сигналы, запускающие распад мышц (снижая экспрессию генов MuRF-1 и Atrogin-1), и усиливают синтез белка через путь PI3K/Akt/mTOR. Дополнительно они защищают клетки от гибели (некроптоза) и окислительного стресса и улучшают механизм «самоочистки» клеток (аутофагию). В то же время длительное воздействие арГПП-1 в одном из исследований нарушало способность мышечных клеток к нормальному развитию и производству энергии.

Исследования на животных *in vivo* подтверждают и расширяют эти данные, демонстрируя, что арГПП-1 действительно помогают сохранить мышечную массу и силу в условиях, имитирующих человеческие заболевания/состояния, включая ХБП, старение и ожирение. У старых мышей или мышей с ожирением лечение эксендином-4 или семаглутидом не только уменьшало жировую массу и воспаление, но и сохраняло или даже увеличивало мышечную массу, улучшало структуру мышечных волокон и повышало содержание митохондрий. В моделях, где мышечная атрофия была вызвана обездвиживанием (аналог малоподвижности у пациентов), арГПП-1 также эффективно сокращали потерю мышц [17]. Особенно в этом плане обнадеживает потенциал комбинированной терапии: например, совместное применение семаглутида с блокатором рецептора активина II продемонстрировало синергический эффект в сохранении мышц на фоне снижения веса [18].

Несмотря на убедительные доклинические данные, ключевой вопрос о прямом механизме действия арГПП-1 на человеческие мышцы остается открытым. Анализ клинических исследований демонстрирует двойственное влияние терапии препаратами этого класса на мышечную систему на фоне снижения веса. Несмотря на убедительные данные об эффективности арГПП-1 и тирзепатида в снижении массы тела, в том числе в подгруппах пожилых людей, о чем свидетельствуют результаты вторичных анализов исследований SELECT (семаглутид: предполагаемая разница в лечении — 7,5–8,1% за 59 мес.) [19] и SURMOUNT-1 (тирзепатид: предполагаемая разница в лечении — 18,2%) [20], ключевой проблемой терапии остается сопутствующая потеря безжировой массы. Так, в исследованиях STEP 1 [21] и SURMOUNT-1 [20] было зафиксировано ее снижение на 3,6 и 10,9% соответственно по сравнению с плацебо, причем, по данным подгруппового анализа STEP 1, до 40% общей потери веса приходилось на мышечный компонент. Вместе с тем важным аспектом лечения является изменение состава тела: и в этом плане показательно, что несмотря на абсолютное снижение веса, доля мышечной массы относительно общей массы тела увеличивалась как в исследовании SUSTAIN-8

(семаглутид: +1,2%) [22], так и в STEP 1 (увеличение доли тощей массы на 3,0%) [21]. Такие результаты свидетельствуют о преимущественном воздействии этих препаратов на жировую ткань.

Функциональные исходы при терапии арГПП-1 и тирзепатидом показывают противоречивую картину. С одной стороны, в исследованиях STEP 1 [21], STEP-HFpEF [23], STEP-HFpEF DM [24] и SURMOUNT-1 [20] отмечалось улучшение субъективной физической функции по опросникам SF-36 и KCCQ-CSS с наибольшим приростом у пациентов, имевших исходно низкую функцию (предполагаемая разница в лечении 5,6 балла) [25]. С другой стороны, у пожилых пациентов с СД2 лечение семаглутидом ассоциировалось со снижением индекса массы скелетных мышц конечностей и ухудшением объективных функциональных показателей — силы хвата и скорости ходьбы. Этот эффект был особенно значимым при применении более высоких доз семаглутида и у пациентов с саркопенией. Метаанализ 24 исследований с участием больных СД2 продемонстрировал незначительное среднее уменьшение мышечной массы (-0,74 кг) на фоне использования арГПП-1, однако широкий доверительный интервал (ДИ) указывал на то, что у некоторых пациентов возможно существенное ее снижение [26]. В то же время другой метаанализ не выявил значительного влияния арГПП-1 на тощую массу тела и индекс скелетных мышц у пациентов с СД2 и саркопенией [27], что подчеркивает неоднородность имеющихся данных. Методы визуализации (магнитно-резонансная томография, денситометрия) позволили обнаружить значительное снижение инфильтрации внутримышечного жира при терапии тирзепатидом и лираглутидом, что указывает на улучшение качества мышц даже при некотором снижении их объема [27]. При этом особого внимания требуют пациенты групп высокого риска, такие как пожилые больные, особенно с уже существующей саркопенией, у которых потеря мышечной массы может нивелировать кардиометаболические преимущества терапии.

Отдельный интерес с точки зрения влияния на безжировую массу представляют семаглутид и тирзепатид как наиболее эффективные и востребованные в фармакотерапии ожирения препараты, воздействующие на рецепторы глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

В проспективном одноцентровом исследовании SEMALEAN (n = 106, средний показатель ИМТ 46,3  $\pm$  7,2 кг/м<sup>2</sup>) [28] оценивалось влияние терапии семаглутидом в дозе 2,4 мг в неделю на композиционный состав тела, мышечную функцию (оцениваемую по силе хвата) и показатели основного обмена у пациентов с ожирением. На фоне терапии этим представителем арГПП-1 было зарегистрировано достоверное уменьшение общей массы тела: среднее ее снижение составило 10% от исходного значения к 7-му месяцу исследования и 13% — к 12-му месяцу. Значимый терапевтический ответ к концу 12-го месяца наблюдения (снижение веса  $\geq$  10%) наблюдался у 59% пациентов. Выраженным ока-

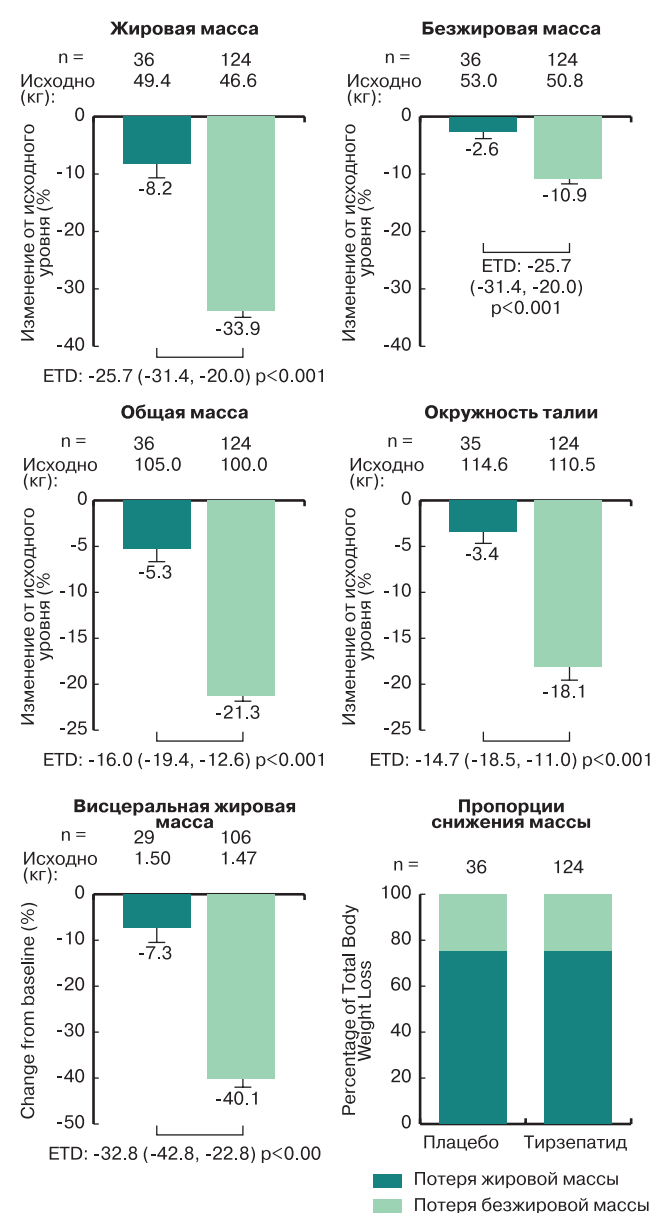
залось и снижение общей жировой массы: на 14% к 7-му и на 18% к 12-му месяцу терапии. При этом потеря тощей массы тела была менее значительной: к 7-му месяцу этот показатель составил -3 кг, однако к 12-му месяцу он стабилизировался, что указывает на безопасность длительного применения семаглутида и его способность сохранять мышечный компонент. Средняя сила хвата кисти в данном исследовании увеличилась на 4,5 кг к 12-му месяцу исследования. Параллельно с этим распространенность СО, диагностированного на основании критериев сниженной мышечной массы и силы, снизилась с 49% на исходном этапе до 33% к концу наблюдения, что свидетельствует о положительном влиянии семаглутида на композиционный состав тела, мышечную ткань и функциональный статус пациентов на фоне значимого снижения массы тела [28].

В 2024 г. в нашей стране был зарегистрирован отечественный воспроизведенный препарат семаглутида — Семавик® Некст (ЛП-№ (007099)-(РГ-RU) от 03.10.2024). Он показан взрослым для лечения ожирения ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) или избыточной массы тела ( $\text{ИМТ} \geq 27$ , но  $< 30 \text{ кг/м}^2$ ) при наличии по крайней мере одной сопутствующей патологии, такой как дисгликемия (предиабет или СД2), артериальная гипертензия, дислипидемия, обструктивное апноэ во сне или ССЗ. В ходе исследования, сравнивавшего фармакокинетику, биоэквивалентность, безопасность и переносимость Семавик® Некст и оригинального семаглутида (Wegovy), была подтверждена их биоэквивалентность и сопоставимая безопасность. Исследование проводилось в параллельных группах здоровых добровольцев с однократным введением препаратов в дозах 0,25 мг (для концентрации 0,68 мг/мл) и 0,5 мг (для концентрации 3,2 мг/мл). Концентрации семаглутида в сыворотке крови определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Было установлено, что 90% ДИ для отношений геометрических средних основных параметров фармакокинетики семаглутида составили для AUC<sub>0-t</sub> и C<sub>max</sub> при концентрации 0,68 мг/мл — 90,22–110,29 и 86,48–108,98% соответственно; при концентрации 3,2 мг/мл — 90,62–115,71 и 92,86–113,51% соответственно. Это подтверждает сопоставимый профиль действия оригинального и воспроизведенного семаглутида отечественного производства [29].

Влияние тирзепатида на композиционный состав тела у пациентов с ожирением изучалось в подисследовании SURMOUNT-1 [30]. Post-hoc-анализ был направлен на оценку изменений в составе тела (массы тела, жировой и мышечной массы) у участников с ожирением или избыточным весом, которым проводилось исследование состава тела методом DXA [30]. Всего в анализ были включены 160 пациентов (73% женщин) с ожирением или избыточным весом (исходный средний вес 102,5 кг, ИМТ — 38,0 кг/м<sup>2</sup>), из которых 124 получали тирзепатид в одной из одобренных доз (5, 10 или 15 мг еженедельно), а 36 — плацебо. Полученные

результаты показали, что тирзепатид в любой из одобренных дозировок статистически значимо превосходил плацебо в снижении общей массы тела (-21,3 против -5,3%,  $p < 0,001$ ), жировой (-33,9 против -8,2%,  $p < 0,001$ ) и мышечной массы (-10,9 против -2,6%,  $p < 0,001$ ) к 72-й неделе терапии (рис. 6).

Примечательно, что при применении тирзепатида примерно 75% потерянной массы тела составила жировая масса и только 25% — мышечная. Аналогичные результаты наблюдались и в группе плацебо (75 и 25% соответственно), несмотря на более чем четырехкратную разницу в общем снижении массы тела. Анализ подгрупп по возрасту, полу и терцилям снижения веса показал, что пропорциональное соотношение потери жировой и мышечной массы оставалось относительно



**Рисунок 6. Результаты Post-hoc-анализа подисследования SURMOUNT-1: влияние тирзепатида на композиционный состав тела пациентов с ожирением [30].** ETD (Estimated Treatment Difference) – расчетная (оценочная) разница в лечении



неизменным в большинстве случаев. В то же время между группами исследования наблюдались и некоторые отличия: у пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет), получавших плацебо, доля снижения массы тела за счет жировой массы составила 63%, тогда как при использовании тирзепатида 15 мг — 76% ( $p < 0,05$ ). При этом отсутствовала достоверная разница по этому показателю между группами, которые получали дозы тирзепатида 5 и 10 мг и плацебо (е). Важно подчеркнуть, что применение тирзепатида не было связано с пропорционально большей потерей мышечной ткани у пожилых пациентов, что согласуется с данными, полученными при ограничении калорийности и при изменении образа жизни.

В настоящее время оригинальный препарат тирзепатида Мунджаро® не зарегистрирован и не поставляется в Россию. Эта ситуация стимулировала российские фармацевтические компании к разработке собственных дженериков. В 2025 г. компания «ГЕРОФАРМ» зарегистрировала свой препарат тирзепатида под торговым наименованием Седжаро®. Комплексное исследование с использованием ортогональных методов подтвердило, что Седжаро® и Мунджаро® структурно идентичны, имеют сопоставимый профиль примесей и обладают биологической эквивалентностью. Их функциональная и метаболическая эквивалентность также была доказана в клеточных тестах, отражающих активацию рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) [31].

Данные вышеприведенных исследований имеют важное клиническое и практическое значение для пациентов с ожирением, особенно пожилых лиц с СО, и подчеркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов действия арГПП-1 и тирзепатида на метаболизм мышечной ткани.

### Перспективы лечения саркопенического ожирения: фокус на сохранение мышечной массы

В современной фармакологии активно развивается концепция «основы» агониста рецептора ГПП-1 при разработке препаратов для лечения СД2 и ожирения [32]. Эта концепция подразумевает использование рецептора ГПП-1 как первичной мишени для эффективного снижения веса и улучшения течения заболеваний, к которой затем добавляется воздействие на рецепторы других гормонов, стимулируемых питательными веществами (Nutrient Stimulated Hormones, NuSH). Целью такого комбинированного подхода, реализуемого посредством одной или нескольких молекул, является достижение дополнительных терапевтических преимуществ. Ярким примером здесь служит тирзепатид — пептидная молекула, активирующая как рецепторы ГПП-1, так и ГИП. Как было продемонстрировано ранее, тирзепатид способствует более выраженной потере веса при одновременном сохранении большей части мышечной массы в сравнении с моноагонистами ГПП-1, что предположительно объясняется усиленной стимуляцией окисления жиров [32].

Глюкагон, секретируемый  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы, активируя свой рецептор (GCGR), стимулирует гликогенолиз и липолиз, а также, согласно результатам доклинических исследований, способен увеличивать расход энергии. Эти данные обусловили разработку комбинированных препаратов. Так, в настоящее время на стадии III фазы клинических испытаний находится серводутид — моноклональный двойной агонист рецепторов ГПП-1 и глюкагона [32]. Аналогично III фазу исследований проходит ретатрутид, являющийся тройным агонистом рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона. Этот препарат на сегодняшний день демонстрирует наиболее выраженное снижение массы тела (до -24,2%), однако данные о его влиянии на композиционный состав тела пока отсутствуют [32].

Еще одним перспективным направлением является воздействие на амилин — пептид, который косекретируется  $\beta$ -клетками поджелудочной железы с инсулином. Амилин ингибирует секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и потенцирует чувство насыщения. В 2005 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СД был одобрен прамлинтид — синтетический аналог амилина, требующий трехкратных инъекций в день перед едой. В клинических испытаниях у пациентов с ожирением прамлинтид в дозе 360 мкг вызывал уменьшение массы тела в среднем на  $7,2 \pm 2,3$  кг ( $6,8 \pm 2,3\%$  от исходного веса). В настоящее время ведется активная разработка аналогов амилина длительного действия с фокусом как на двойные агонисты рецепторов амилина и кальцитонина (DACRA), так и на селективные агонисты рецепторов амилина (SARA). В частности, кагрилинтид, являющийся DACRA длительного действия, находится на III фазе исследований в составе комбинированного препарата CagriSema (сочетание семаглутида и кагрилинтида). Данные о влиянии аналогов амилина на композиционный состав тела человека пока ограничены, однако исследования на животных моделях указывают на их способность сохранять мышечную массу [32].

Иные инновационные механизмы, активно исследуемые в настоящее время, сосредоточены на прямом воздействии на рецепторы активина или их лиганды, включая миостатин, с целью улучшения композиционного состава тела и потенциального благоприятного влияния на общее состояние здоровья. Несколько ингибиторов миостатин-активинового пути (M $\alpha$ Pi), изначально разработанных для лечения мышечных заболеваний и атрофии, в настоящее время изучаются во второй фазе клинических исследований, посвященных терапии ожирения. Эти препараты применяются как в монотерапии, так и в сочетании с NuSH-терапией; к ним относятся бимагрумаб (NCT05616013), тревогрумаб, гаретосмаб (NCT06299098) и SRK-439 (NCT06445075 — подтверждение концепции с апитегрумабом) [32].

Среди ингибиторов рецепторов активина бимагрумаб выделяется как наиболее перспективный препарат



для лечения ожирения. Это моноклональное антитело, специфически ингибирующее рецептор активина типа IIb, продемонстрировало способность уменьшать жировую массу при одновременном сохранении или даже увеличении массы мышечной [30]. Эффекты данного лекарственного средства оценивались в 48-недельном исследовании с участием 77 взрослых пациентов с СД2 (ИМТ 28–40 кг/м<sup>2</sup>, уровень гликированного гемоглобина 6,5–10,0%). Участники были рандомизированы для получения внутривенных инъекций бимагумаба (10 мг/кг, но не более 1200 мг в 5% растворе декстрозы) или плацебо (5% раствор декстрозы) каждые 4 нед. в течение 48 нед., при этом обе группы получали консультации по диете и физическим упражнениям. Согласно полученным результатам, в группе бимагумаба по сравнению с плацебо наблюдалось значительное снижение жировой массы (-20,5 против -0,5%), а также прирост мышечной массы (+3,6 против -0,8%). Также при терапии бимагумабом отмечалось более выраженное снижение уровня HbA1c: -0,76 против -0,04% в группе плацебо. В настоящее время бимагумаб исследуется в комбинации с семаглутидом для лечения взрослых с избыточной массой тела и ожирением (NCT05616013), однако результаты этого исследования еще не опубликованы [32].

Селективные модуляторы рецепторов андрогенов (SARM) — это соединения, разработанные для тканеспецифической активации андрогенных рецепторов в таких структурах, как мышцы и кости. Несмотря на отсутствие одобрения FDA для медицинского применения, SARM получили распространение в рекреационной сфере [32]. Энобосарм, одна из молекул этого класса, исследуется в контексте лечения ожирения (NCT06282458), при этом предварительные данные указывают на его эффективность в сохранении мышечной массы у пожилых мужчин и женщин [30]. Недавнее исследование с участием 168 пожилых людей с избыточным весом и ожирением оценивало эффекты семаглутида в комбинации с энобосармом (3 или 6 мг) или плацебо, вводимых ежедневно в течение 16 нед. [32]. Хотя средняя потеря общей массы тела у участников была сопоставимой (-4,7 ± 4,24 кг в группе плацебо и -4,4 ± 3,9 кг в объединенных группах энобосарма), были обнаружены значимые различия в композиционном составе тела исследуемых. В группе плацебо средняя потеря мышечной массы составила -4,1 ± 4,8%, тогда как при применении энобосарма этот показатель оказался значительно ниже (-1,2 ± 5,15%). Следует отметить, что доля мышечной массы в общей потере веса в группе плацебо равнялась 31,9%, тогда как в группе энобосарма — лишь 9,4%. Эти результаты в совокупности демонстрируют, что комбинированное применение энобосарма с семаглутидом снижает потерю сухой мышечной массы и улучшает силу при подъеме по лестнице [32].

Система миостатин — активин — фоллистатин — ингибин, изначально связанная с репродуктивной функцией и впоследствии идентифицированная как регулятор мышечного гомеостаза, играет ключевую роль в поддер-

жании мышечной и костной массы в условиях снижения веса. В данной системе активин и миостатин участвуют в процессах катаболизма мышц, тогда как фоллистатин подавляет их активность, способствуя сохранению мышечной ткани при отрицательном энергетическом балансе. Разрабатываемые препараты, такие как бимагумаб, тревогумаб и гаретосмаб, которые ингибируют передачу сигналов через пути активина и миостатина, демонстрируют многообещающие результаты в предотвращении потери мышечной массы при одновременном уменьшении жировой. Эти агенты, используемые как в монотерапии, так и в комбинации с агонистами инкретиновых рецепторов, потенциально могут способствовать снижению веса за счет преимущественного уменьшения жировой массы при сохранении или даже увеличении мышечной и костной тканей [32].

В сентябре 2025 г. в Вене на ежегодной встрече Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) был представлен еще один инновационный подход к терапии ожирения. В отличие от традиционных арГПП-1, таких как семаглутид, которые преимущественно воздействуют на регуляцию аппетита, предложен экспериментальный препарат RES-010 с иным механизмом действия: он блокирует микроРНК (miR-22), играющую ключевую роль в регуляции метаболизма липидов, митохондриальной функции и ремоделировании жировой ткани. В настоящее время RES-010 проходит первую фазу клинических исследований на людях в Нидерландах. В случае подтверждения эффективности и безопасности это лекарственное средство может стать основой нового класса препаратов для лечения ожирения, обеспечивая не только снижение массы тела, но и долгосрочное восстановление метаболического здоровья. Механизм действия RES-010 базируется на применении антисмыслового олигонуклеотида (ACO) — синтетического фрагмента генетического материала, разработанного для таргетной блокировки специфической РНК в организме. miR-22 функционирует как «главный регулятор» многочисленных процессов, ассоциированных с ожирением, включая липидный обмен (расщепление и утилизацию жиров), биогенез и активность митохондрий, а также ремоделирование жировой ткани. Исследовательская группа провела изучение RES-010, семаглутида и их комбинаций с другими средствами на моделях мышей и нечеловекообразных приматов. Было установлено, что RES-010 обладает избирательным действием на жировую ткань. В экспериментах на животных, получавших RES-010 в течение 10 нед., наблюдалось снижение жировой массы на 15% при минимальной редукции мышечной массы (1%). Для сравнения: монотерапия семаглутидом приводила к уменьшению жировой массы на 16% и к значительно большей потере мышечной массы — на 8% [33].

Такой подход представляет собой перспективное решение для улучшения композиционного состава тела и нормализации метаболических процессов на фоне значительной потери веса. Однако для оптимизации

этих двойных терапевтических стратегий, а также оценки их долгосрочной эффективности необходимы дальнейшие тщательно спланированные исследования.

### Рекомендации по минимизации рисков и ведению пациентов с саркопеническим ожирением

Ведение пациентов с СО требует комплексного и персонализированного подхода, направленного не только на снижение избыточной жировой массы, но и на сохранение или увеличение мышечной массы, а также улучшение функционального статуса. Первичной целью терапии должно быть не просто снижение веса, а достижение более широких целей: улучшение физической функции, лечение сопутствующих заболеваний и повышение качества жизни пациентов (рис. 7).

Основная рекомендация при СО – модификация образа жизни, включающая адекватную физическую активность с акцентом на силовые тренировки и оптимизированное белковое питание. Так, пациентам необходимо рекомендовать адекватное потребление белка (1,0–1,2 г/кг массы тела или 1,2–1,5 г/кг для пациентов с множественной патологией), коррекцию дефицита микронутриентов (мониторинг и назначение при необходимости витамина D, кальция, омега-3 жирных кислот) [34]. Систематический обзор 20 клинических исследований с участием пожилых людей и тестированием диетических ограничений энергии при высоком потреблении белка ( $\geq 1,0$  г/кг/день) показал, что высокое потребление белка приводит к большему проценту сохраняемой массы без жира и большей потере жировой массы по сравнению с его нормальным потреблением. Для поддержания мышечной массы и силы большинству пациентов рекомендованы силовые тренировки не менее 2 раз в неделю. Целесообразность силовых упражнений при проведении фармакотерапии ожирения



**Рисунок 7.** Континуум динамики веса и физической функции у людей с саркопеническим ожирением, поддержание оптимального диапазона потери жира и мышечной массы

с использованием арГПП-1 доказана в исследовании Lundgren J. R. et al., где такой подход способствовал более эффективному сохранению безжировой массы по сравнению с монотерапией арГПП-1 [34]. Вызываемые физическими упражнениями мышечные сокращения увеличивают высвобождение оксида азота в миоцитах, что улучшает чувствительность к инсулину и усиливает анаболические эффекты инсулина в мышцах, снижают содержание миостатина и повышают уровень инсулиноподобного фактора роста 1, что дополнительно способствует синтезу белка в скелетной мускулатуре. Однако физические упражнения не способствуют постоянному снижению веса и уменьшению жира в организме.

При начале лечения арГПП-1 или агонистами рецепторов ГИП/ГПП-1 у пациентов крайне важна тщательная оценка их физической функции. Лица с ожирением могут пройти скрининг на саркопеническое ожирение с использованием критериев, разработанных Глобальной инициативой лидерства по саркопеническому ожирению (табл.) [6].

**Таблица. Рекомендуемый подход к лечению пожилых людей с саркопеническим ожирением с помощью агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 или агонистов рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1**

За лечение	Соображения
Отбор/инициация пациентов	Все пациенты должны пройти обследование на наличие нарушений физической функции. Мы рекомендуем, чтобы пациенты, считающиеся подходящими для назначения арГПП-1 или арГИП/ГПП-1, не имели серьезных нарушений физических функций и противопоказаний к такой терапии (например, хронического панкреатита, гастропареза), а также не применяли конкурирующие препараты
Выбор лечения	Рассмотрите возможность выбора арГПП-1 или арГИП/ГПП-1 с менее быстрым снижением веса или увеличения дозы арГПП-1 или арГИП/ГПП-1 с более медленной скоростью, чем рекомендовано на упаковке препарата. Осложнения, связанные с ожирением, следует целенаправленно лечить. Медикаментозное лечение должно сопровождаться выполнением физических упражнений и изменениями в питании
Контроль	Мониторинг пациентов каждые 1–3 мес. в фазе нарастания. Следите за нежелательными явлениями, включая обезвоживание, слабость, падения. При необходимости корректируйте дозы других препаратов. Следите за составом тела, если это возможно
Содержание	Следует поддерживать минимальную эффективную дозу. Эффект терапии должен определяться не только снижением веса, но и ее влиянием на физическую функцию, течение других хронических заболеваний (СД, АГ и др.) и качество жизни
Прекращение	Прием лекарств должен быть прекращен при появлении любых серьезных побочных эффектов, ухудшении мышечной слабости или потере физической функции

**Примечание:** арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; арГИП/ГПП-1 – агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1.

Для многих пациентов, особенно с высокой степенью ожирения и коморбидностью, медикаментозная терапия является неотъемлемой частью успешного лечения, и здесь особое место занимают семаглутид и тирзепатид [35]. При назначении и титрации дозы этих препаратов клиницистам следует проявлять осторожность. У пожилых пациентов, особенно с СО, может потребоваться более медленный темп увеличения дозы. Оценка изменений мышечной массы и функции должна осуществляться очно или виртуально каждые 1–3 мес. Мониторинг должен включать не только измерение веса, но и по возможности определение композиционного состава тела (с помощью DXA и/или биоимпедансного анализа) и силы хвата, проведение функциональных тестов [36]. Терапию следует прекратить при возникновении серьезных нежелательных эффектов, заметном ухудшении мышечной слабости, значительной потере физической функции или падениях [37].

## Заключение

Таким образом, современная демографическая динамика и повсеместный рост распространенности ожирения делают проблему СО все более актуальной угрозой для общественного здравоохранения. Ранее саркопения традиционно ассоциировалась с пожилыми пациентами, однако в настоящее время наблюдается тенденция к ее «омоложению». Особенно выражена эта тенденция среди лиц трудоспособного возраста с избыточной массой тела и ожирением. Данное обстоятельство определяет необходимость пересмотра терапевтических подходов к лечению ожирения с учетом их потенциального влияния на мышечную массу. Традиционные стратегии снижения веса, включая ди-

етотерапию, бариатрическую хирургию и даже применение первых поколений аРПП-1, часто сопряжены с нежелательной и метаболически невыгодной потерей безжировой мышечной массы, что усугубляет риски функциональных нарушений и ухудшает долгосрочные исходы. Однако эволюция фармакотерапии привела появлению новых классов препаратов, включая тройные агонисты инкретиновых рецепторов, которые демонстрируют более выраженное снижение веса и, по некоторым данным, способны влиять на сохранение мышечной ткани.

Представленный обзор подчеркивает значимость комплексного подхода к оптимизации композиционного состава тела, который служит ключевым фактором для улучшения метаболического здоровья, повышения физической функции и снижения рисков кардиометаболических осложнений и смертности, особенно среди пожилых пациентов. На сегодняшний день в этом контексте наиболее изучено применение семаглутида и тирзепатида, эффекты которых оценивались в исследованиях SEMALEAN и post-hoc-анализе SURMOUNT-1: полученные в них результаты указывают на потенциально более благоприятное соотношение сохранения мышц при использовании тирзепатида. Тем не менее для полного понимания долгосрочных эффектов этих препаратов в отношении мышечной и костной массы, а также функциональных исходов необходимы дальнейшие, тщательно спланированные клинические исследования. Это позволит разработать персонализированные подходы к лечению ожирения, направленные на достижение устойчивого снижения веса при одновременном сохранении и улучшении мышечного здоровья.

## Литература/References

- World Health Organization. Obesity and overweight 2024. 2024. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (date of access – 26.11.2025).
- Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, Sumithran P. Obesity in adults. *Lancet*. 2024;404(10456):972–87. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01210-8.
- Клинические рекомендации. Ожирение. Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2024. ID: 28\_3. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28_3) (дата обращения – 26.11.2025).
- Toptas M, Yalcin M, Akkoc I, Demir E, Metin C, Savas Y et al. The relation between sarcopenia and mortality in patients at intensive care unit. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5263208. doi: 10.1155/2018/5263208.
- Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyere O. Health outcomes of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548. doi: 10.1371/journal.pone.0169548.
- 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.
- Silva TL, Mulder AP. Sarcopenia and poor muscle quality associated with severe obesity in young adults and middle-aged adults. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;45:299–305. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.031.
- Wagenaar CA, Dekker LH, Navis GJ. Prevalence of sarcopenic obesity and sarcopenic overweight in the general population: The lifelines cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4422–29. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.005.
- Zembara M, Matusik P. Sarcopenic obesity in children and adolescents: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:914740. doi: 10.3389/fendo.2022.914740.
- Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and sarcopenic obesity: Pathogenesis, diagnosis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:568. doi: 10.3389/fendo.2020.00568.
- Wei S, Nguyen TT, Zhang Y, Ryu D, Gariani K. Sarcopenic obesity: Epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1185221. doi: 10.3389/fendo.2023.1185221.
- Christoffersen B, Sanchez-Delgado G, John LM, Ryan DH, Raun K, Ravussin E. Beyond appetite regulation: Targeting energy expenditure, fat oxidation, and lean mass preservation for sustainable weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(4):841–57. doi: 10.1002/oby.23374.
- Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2898–903. doi: 10.1210/jc.2011-0435.
- Sargeant JA, Henson J, King JA, Yates T, Khunti K, Davies MJ. A review of the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on lean body mass in humans. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019;34(3):247–62. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.247.
- Xu Q, Qiu X, Di H, Li Z, Liu Z, Liu K. Liraglutide improves senescence and ameliorating diabetic sarcopenia via the YAP-TAZ pathway. *J Diabetes Complicat*. 2025;39(3):108975. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2025.108975.
- Wu L, Zhou M, Li T, Dong N, Yi L, Zhang Q, Mi M. GLP-1 regulates exercise endurance and skeletal muscle remodeling via GLP-1R/AMPK pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2022;1869(9):119300. doi: 10.1016/j.bbamcr.2022.119300.
- 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.
- Mastaitis JW, Gomez D, Raya JG, Li D, Min S, Stec M et al. GDF8 and activin A blockade protects against GLP-1-induced muscle loss while enhancing fat loss in obese male mice and non-human primates. *Nat. Commun*. 2025;16(1):4377. doi: 10.1038/s41467-025-59485-9.
- Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2049–57. doi: 10.1038/s41591-024-02996-7.
- Kushner R, Aronne L, Stefanski A, Ahmad N, Mao H, Bunck M et al. Tirzepatide-induced weight loss is associated with body composition improvements across age groups. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30:49. doi: 10.1002/oby.23625.



21. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I et al.; STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
22. McCrimmon RJ, Catargi AM, Frias JP, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Lingvay I. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: A substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2020;63(3):473–85. doi: 10.1007/s00125-019-05065-8.
23. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M et al.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023;389(12):1069–84. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
24. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK et al.; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1394–407. doi: 10.1056/NEJMoa2313917.
25. Rubino D, Bjorner JB, Rathor N, Sharma AM, von Huth Smith L, Wharton S et al. Effect of semaglutide 2.4mg on physical functioning and weight- and health-related quality of life in adults with overweight or obesity: Patient-reported outcomes from the STEP 1–4 trials. *Diabetes Obes Metab* 2024;26(7):2945–55. doi: 10.1111/dom.15620.
26. Anyiam O, Ardavani A, Rashid RSA, Panesar A, Idris I. How do glucagon-like peptide-1 receptor agonists affect measures of muscle mass in individuals with, and without, type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2025;26(7):e13916. doi: 10.1111/obr.13916.
27. Karakasis P, Patoulias A, Fragakis N, Mantzoros CS. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: Systematic review and network meta-analysis. *Metabolism*. 2025;164:156113. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156113.
28. Alissou M, Demangeat T, Folope V, Van Elslande H, Lelandaïs H, Blanchemaison J et al. Impact of semaglutide on fat mass, lean mass and muscle function in patients with obesity: The SEMALEAN study. *Diabetes Obes Metab*. 2026;28(1):112–121. doi: 10.1111/dom.70141.
29. Листок-вкладыш – информация для пациента. Семавик® Некст, 0,25 мг/доза, раствор для подкожного введения. Семавик® Некст, 0,5 мг/доза, раствор для подкожного введения. Семавик® Некст, 1 мг/доза, раствор для подкожного введения. Семавик® Некст, 1,7 мг/доза, раствор для подкожного введения. Семавик® Некст, 2,4 мг/доза, раствор для подкожного введения. Соответствует экспертному отчету от 01.10.2024, № 21153 (последовательность 0002).
30. Look M, Dunn JP, Kushner RF, Cao D, Harris C, Gibble TH et al. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(5):2720–29. doi: 10.1111/dom.16275. Erratum in: *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(11):6823. doi: 10.1111/dom.70050.
31. 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.
32. Ryan DH. New drugs for the treatment of obesity: Do we need approaches to preserve muscle mass? *Rev Endocr Metab Disord*. 2025;26(5):805–13. doi: 10.1007/s11154-025-09967-4.
33. New obesity drug RES-010 targets metabolism to prevent weight regain. URL: <https://www.drugtargetreview.com/news/187995/new-obesity-drug-res-010-targets-metabolism-to-prevent-weight-regain/> (date of access – 26.11.2025).
34. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;384(18):1719–30. doi: 10.1056/NEJMoa2028198.
35. Stefanakis K, Kokkorakis M, Mantzoros CS. The impact of weight loss on fat-free mass, muscle, bone and hematopoiesis health: Implications for emerging pharmacotherapies aiming at fat reduction and lean mass preservation. *Metabolism*. 2024;161:156057. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156057.
36. Prado CM, Batsis JA, Donini LM, Gonzalez MC, Siervo M. Sarcopenic obesity in older adults: A clinical overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(5):261–77. doi: 10.1038/s41574-023-00943-z.
37. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):94–105. doi: 10.1111/dom.14551.

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

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

**\*Толмачева Кира Александровна** — врач-эндокринолог ГКБ № 2 г. Тулы им. Е.Г. Лазарева. ORCID: 0009-0007-6597-6388; e-mail: [kira\\_tl@mail.ru](mailto:kira_tl@mail.ru)

**Прилепа Светлана Александровна** — к.м.н., преподаватель кафедры внутренних болезней медицинского института ТулГУ. eLibrary SPIN: 3159-6441; e-mail: [svprilepa@mail.ru](mailto:svprilepa@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку: [kira\\_tl@mail.ru](mailto:kira_tl@mail.ru)

**Рукопись получена** 14.10.2025. **Рецензия получена** 12.11.2025. **Принята к публикации** 26.11.2025.

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

**Tatiana 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; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

**\*Kira A. Tolmacheva** — endocrinologist, City Clinical Hospital № 2 named after E.G. Lazarev, Tula, Russia. ORCID: 0009-0007-6597-6388; e-mail: [kira\\_tl@mail.ru](mailto:kira_tl@mail.ru)

**Svetlana A. Prilepa** — C. Sci. (Med.), Lecturer in the Department of Internal Medicine, Medical Institute, Tula State University. eLibrary SPIN: 3159-6441; e-mail: [svprilepa@mail.ru](mailto:svprilepa@mail.ru)

\*Corresponding author: [kira\\_tl@mail.ru](mailto:kira_tl@mail.ru)

**Received:** 14.10.2025. **Revision Received:** 12.11.2025. **Accepted:** 26.11.2025.





# Церебральные расстройства и сахарный диабет: центральные эффекты ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров

Антонова К.В.<sup>1</sup>, Панина А.А.<sup>1</sup>, Лагода О.В.<sup>1</sup>, Щукина Е.П.<sup>2</sup>, Вебер С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», г. Москва

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

Сахарный диабет (СД) ассоциирован с повышенным риском нарушений мозгового кровообращения и худшего исхода инсульта, а также характеризуется большой частотой когнитивных нарушений. Уязвимость головного мозга перед метаболическими и сосудистыми повреждающими факторами, сопровождающими течение СД, определяет необходимость понимания механизмов патологического процесса в условиях коморбидности, поиска и имплементации мер церебропротекции. Лечение СД включает модификацию образа жизни, контроль гликемии и оптимизацию остальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Интенсификация гликемического контроля позволяет добиться снижения риска микроваскулярных диабетических осложнений, но не доказала свою эффективность в профилактике сосудистых заболеваний головного мозга и КН. Новейший класс антигипергликемических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) – занял прочное место в терапии СД 2 типа (СД2). Появляется все больше подтверждений того, что применение иНГЛТ-2 может влиять на снижение риска инсульта у пациентов с СД2, а также способствовать сохранению когнитивных функций.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, когнитивные нарушения, инсульт, болезнь Альцгеймера, церебропротекция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2.



**Для цитирования:** Антонова К.В., Панина А.А., Лагода О.В., Щукина Е.П., Вебер С.А. Церебральные расстройства и сахарный диабет: центральные эффекты ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 55–62. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-07

## Cerebral disorders and diabetes mellitus: Central effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors

Antonova K.V.<sup>1</sup>, Panina A.A.<sup>1</sup>, Lagoda O.V.<sup>1</sup>, Shukina E.P.<sup>2</sup>, Weber S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of cerebral circulatory disorders and a worse stroke outcome, and is also characterized by a high incidence of cognitive impairment (CI). The vulnerability of the brain to metabolic and vascular damaging factors accompanying the course of diabetes determines the need to understand the mechanisms of the pathological process in conditions of comorbidity, to search for and implement measures of cerebroprotection. DM treatment includes lifestyle modification, glycemic control, and optimization of other risk factors for cardiovascular diseases. Intensification of glycemic control makes it possible to reduce the risk of microvascular diabetic complications, but it has not proven effective in preventing vascular diseases of the brain and heart failure. The newest class of antihyperglycemic drugs, sodium–glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors, has taken a strong place in the treatment of type 2 diabetes (DM2). There is increasing evidence that the use of SGLT-2 inhibitors can reduce the risk of stroke in patients with T2DM, as well as contribute to the preservation of cognitive functions.

**Key words:** diabetes mellitus, cognitive impairment, stroke, Alzheimer's disease, cerebroprotection, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

**For citation:** Antonova K.V., Panina A.A., Lagoda O.V., Shukina E.P., Weber S.A. Cerebral disorders and diabetes mellitus: Central effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 55–62. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-07

### Введение

Поражение нервной системы при нарушениях углеводного обмена представляет собой актуальную проблему ввиду чрезвычайно высокой распространенности сахарного диабета (СД) и медико-социальной значимости ассоциированных с ним церебральных расстройств. Инсульт является основной причиной смерти и длительной инвалидности во всем мире. При этом наличие СД

связано с повышением вероятности развития сосудистых заболеваний головного мозга и когнитивных нарушений (КН), что приводит к возрастанию бремени последствий метаболических болезней. Разработанная Российским центром неврологии и нейронаук концепция цереброметаболического здоровья отражает взаимодействие метаболических факторов риска, сосудистой системы, а также структурное и функциональное состояние мозга [1].

Определение возможностей профилактики и лечения цереброметаболических нарушений рассматривается как элемент стратегии сохранения здоровья и когнитивного потенциала населения. Меры профилактики в этой области должны воздействовать на основные метаболические факторы риска — индукторы роста распространенности острых нарушений мозгового кровообращения (НМК), хронических цереброваскулярных заболеваний, церебральной микроангиопатии и сопутствующих им КН [2].

Современная терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2) демонстрирует большой потенциал этой группы лекарственных средств. Предлагаемый литературный обзор позволяет оценить место и перспективы НГЛТ-2 в аспекте цереброметаболического здоровья. Подбор источников для этого обзора производился путем поиска статей в электронных базах данных Pubmed, Cochrane, NCBI и Web of Science по следующим ключевым словам: brain, stroke, diabetes, cognitive impairment, SGLT, gliflozins, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin. При включении в обзор предпочтение отдавалось публикациям последних 5–7 лет, за исключением некоторых более ранних работ, содержащих важную информацию по рассматриваемому вопросу.

### Сахарный диабет и инсульт

На долю инсульта, обусловленного метаболическими факторами, приходится 68,8% (95% доверительный интервал (ДИ): 57,6–77,5) всех НМК [2]. Многочисленные широкомасштабные эпидемиологические исследования убедительно демонстрируют, что наличие СД выступает независимым фактором риска инсульта. В частности, согласно результатам исследования Emerging Risk Factors Collaboration, у пациентов с СД угроза развития ишемического инсульта в 2 раза выше (скорректированное отношение рисков (ОР) 2,27; 95% ДИ: 1,95–2,65) по сравнению с людьми без СД; кроме того, в первом случае возрастает и вероятность геморрагического инсульта (ОР 1,56; 95% ДИ: 1,19–2,05) [3].

Наличие СД оказывает влияние не только на риск возникновения, но и на течение и исход НМК. В целом острая гипергликемия и СД связаны с худшими исходами ишемического и геморрагического инсульта, включая смертность, неврологические и функциональные результаты, длительность госпитального периода, показатели повторной госпитализации и рецидивы этих заболеваний [4]. Стратификация пациентов с СД может быть использована для выделения когорты наибольшего риска НМК, требующей дополнительных мониторинговых мероприятий и лекарственных интервенций с целью профилактики сосудистых церебральных нарушений.

Эффекты хронической гипергликемии играют большую роль в реализации риска цереброваскулярных заболеваний при СД. Такой мощнейший индуктор сосудистых событий, как артериальная гипертензия, ассоциирован с диабетом и часто сочетается с другими предрасполагающими факторами развития инсульта,

такими как микрососудистые нарушения, поражение макрососудистого русла и вегетативная дисфункция [5].

В совокупности современные данные указывают на то, что СД является независимым фактором риска развития инсульта и его рецидива, а также подчеркивают важность активного лечения диабета для профилактики сосудистых событий. Вместе с тем ни одно крупное клиническое исследование не оценивало конкретные стратегии профилактики инсульта при СД, и предотвращение этого тяжелого осложнения остается существенной нерешенной проблемой в клиническом ведении соответствующих пациентов.

### Сахарный диабет и когнитивные расстройства

Наличие СД оказывает влияние на когнитивные функции. Развитие КН, от умеренных до деменции, все чаще признается долгосрочным осложнением диабета. Течение КН характеризуется прогрессирующим дефицитом памяти и поведенческих функций, наиболее распространенные варианты таких нарушений — болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Ряд обширных исследований показал сильную связь между СД и когнитивными расстройствами. Так, объединенный анализ проспективных наблюдений позволил сделать вывод, что у пациентов с СД повышается риск развития любой формы деменции на 73%, болезни Альцгеймера на 56%, сосудистой деменции на 127% по сравнению с лицами без диабета [6].

Несмотря на эти четкие ассоциации между СД и нейрокогнитивными нарушениями, эпидемиологические данные, конкретно количественно оценивающие распространенность и частоту возникновения КН в группах населения с диабетом, остаются относительно ограниченными. Результаты глобального метаанализа указывают на то, что распространенность легких КН у пациентов с СД2 достигает 45%, хотя при этом существует значительная вариабельность данного показателя между группами больных [7].

В аспекте КН следует подчеркнуть, что СД является моделью ускоренного церебрального старения, что еще больше повышает риск развития связанных с возрастом дегенеративных и сосудистых заболеваний нервной системы. Развитие и прогрессирование поражений головного мозга обусловлено вовлечением в патологический процесс сосудов различного диаметра, изменениями системы геморегуляции и гемостаза, мета- и нейровоспалением, нейродегенерацией, которые ассоциированы с избыточным адипогенезом, дислипидемией, дисгликемией и нарушением проницаемости гематоэнцефалического и гематоневрального барьеров; все приводит к возникновению нарушений мозгового кровообращения, формированию церебральной микроангиопатии и когнитивных расстройств [1].

Церебральные диабетические осложнения требуют комплексного подхода к профилактике и лечению, включающего определение адекватных гликемических целей и поддержание параметров углеводного обмена в целевом диапазоне, коррекцию других метаболических нарушений и вторичную профилактику сосудистых событий.

Новые препараты для снижения уровня глюкозы породили определенный оптимизм относительно возможности влияния на естественное течение церебральных нарушений при СД 2 типа (СД2).

Коррекция гипергликемии служит важной задачей для снижения риска осложнений СД. По данным мета-анализа исследований с участием 51 469 пациентов с СД2, интенсивная сахароснижающая терапия по сравнению со стандартной снижала угрозу возникновения нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,94) без значимой разницы в показателях риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,97; 95% ДИ: 0,92–1,03). Интенсивная терапия относительно стандартной уменьшала риск ретинопатии (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,78–0,93), нефропатии (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,58–0,87) и комбинированных микрососудистых исходов (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,77–1,00). При этом вероятность развития общего инсульта, фатального инсульта и нефатального инсульта не снижалась (ОР 0,95; 95% ДИ: 0,82–1,11; ОР 1,17; 95% ДИ: 0,54–2,54 и ОР 1,03; 95% ДИ: 0,88–1,20 соответственно). Отсутствие влияния интенсификации терапии СД на риск НМК требует более комплексного подхода к управлению факторами риска наряду с контролем гликемии [8]. С другой стороны, значение гликемического контроля и уже существующих у пациента кардиоваскулярных заболеваний в определении вероятности основных сердечно-сосудистых событий при СД2 не определено.

Учитывая недостаточный эффект от интенсификации сахароснижающей терапии в профилактике инсульта вектор интереса исследователей развернулся в сторону инновационных лекарственных средств. Позитивные результаты принесли исследования таких агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), как семаглутид и дулаглутид. Терапия семаглутидом в течение 2 лет у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий (большинство включенных в исследование пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе) статистически значимо снизила опасность развития нефатального инсульта (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,38–0,99;  $p = 0,04$ ). В свою очередь применение дулаглутида в течение 5,4 лет привело к уменьшению вероятности возникновения инсульта в рамках как первичной, так и вторичной профилактики (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,94;  $p = 0,010$ ), но не отразилось на риске геморрагического инсульта и не влияло на функциональный исход [9].

Значительное внимание исследователей привлекает влияние на центральную нервную систему (ЦНС) и другого класса препаратов — иНГЛТ-2. Изучаются как потенциал влияния этой группы лекарственных средств на риск острых сосудистых эпизодов, так и перспективы нейропротекции при их использовании.

### **Влияние иНГЛТ-2 на цереброваскулярные заболевания**

Положительное воздействие класса иНГЛТ-2 в целом на профилактику инсульта не является доказанным. При применении канаглифлозина в исследовании

CANVAS была зарегистрирована тенденция к снижению риска инсульта. По результатам метаанализа, объединившего данные 38 723 пациентов из исследований EMPA-REG OUTCOME (7020), DECLARE-TIMI-58 (17 160), CANVAS Program (10 142) и CREDENCE (4401), общие эффекты ингибиторов НГЛТ-2 на риск инсульта были преимущественно статистически незначимыми. В частности, не было выявлено достоверного снижения риска инсульта в целом (объединенный ОР 0,96; 95% ДИ: 0,82–1,12), ишемического инсульта (объединенный ОР 1,01; 95% ДИ: 0,89–1,14) и неутонченного инсульта (объединенный ОР 0,86; 95% ДИ: 0,49–1,51). Единственным исключением стало статистически значимое снижение риска геморрагического инсульта на 50% (объединенный ОР 0,50; 95% ДИ: 0,30–0,83) [10].

Хроническая болезнь почек (ХБП) со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) или протеинурией повышает риск геморрагического и ишемического инсульта. Отмечено, что влияние иНГЛТ-2 на вероятность развития инсульта варьировалось в зависимости от исходной функции почек ( $p = 0,01$ ) с максимальным защитным эффектом в подгруппе с наименьшими значениями рСКФ — менее 45 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> (объединенное ОР 0,50; 95% ДИ: 0,31–0,79). Результаты были получены с опорой на исследования канаглифлозина CANVAS (ОР 0,32; 95% ДИ: 0,11–0,96) и CREDENCE (ОР 0,46; 95% ДИ: 0,24–0,87) и продемонстрировали достоверное снижение риска нефатального инсульта на фоне приема канаглифлозина [11].

Аналогичные результаты об уменьшении угрозы развития геморрагического инсульта при применении иНГЛТ-2 были отмечены в другом крупном метаанализе, объединившем 71 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с участием 105 914 человек; согласно его выводам, у лиц, получавших эти препараты, наблюдалось снижение риска указанного осложнения на 38% по сравнению с плацебо (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,39–0,98) [11].

Существенное значение имеют эффекты НГЛТ-2 в отношении кардиальных аритмий. В исследовании с участием 9116 пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий и СД, за которыми наблюдали в течение 5 лет, в группе, где применялись иНГЛТ-2, частота инсультов составила 3,4% (95% ДИ: 2,8–4,2) на 1000 пациенто-лет против 4,3% (95% ДИ: 4,0–4,6) в группе без использования этого класса препаратов ( $p = 0,021$ ). После корректировки на показатель CHA2DS2-VASc у больных, получавших иНГЛТ-2, риск инсульта снизился на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,64–0,99) [12].

В свою очередь, метаанализ РКИ, включавших пациентов с СД из группы высокого риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности или ХБП, не выявил различий в общем риске инсульта между группами больных, применявших и не использовавших иНГЛТ-2. Основное преимущество терапии иНГЛТ-2 в отношении сосуди-



стых исходов в приведенной работе было обусловлено в первую очередь снижением смертности от сердечной недостаточности [13].

Еще один метаанализ клинических исследований показал, что прием иНГЛТ-2 в сравнении терапией ингибиторами дипептидилпептидазы-4 уменьшает риск развития инсульта (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,75–0,99), сердечной недостаточности (ОР 0,63, 95% ДИ: 0,56–0,70) и смерти от всех причин (ОР 0,64; 95% ДИ: 0,57–0,72) [14].

Предполагается, что положительные эффекты иНГЛТ-2, включающие снижение систолического артериального давления, уменьшение веса, замедление прогрессирования почечной патологии, а также их влияние на атеротромботические механизмы и факторы риска геморрагического инсульта, синергически снижают общий риск развития НМК.

Неоднозначные результаты, полученные в приведенных работах по оценке риска инсульта при применении иНГЛТ-2, могут быть связаны с неоднородностью включенных исследований, различиями в критериях отбора пациентов и в селективности ингибирующего действия препаратов этого класса на натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ) разного типа, неодинаковой длительностью наблюдений. Включение в анализ канаглифлозина, обладающего индивидуальным профилем специфичности, позволило выявить протективное воздействие на риск развития геморрагического инсульта и возможности профилактики НМК у лиц с нарушенной почечной функцией.

### Плейотропные эффекты иНГЛТ-2 в аспекте цереброваскулярных заболеваний

иНГЛТ-2 продемонстрировали выраженную пользу для сердечно-сосудистой системы независимо от их гипогликемического действия. Помимо своей роли в снижении уровня глюкозы, артериального давления и массы тела, лекарственные средства этой группы обладают плейотропным защитным действием. Один из механизмов, посредством которого эмпаглифлозин и канаглифлозин реализуют кардиоренальную защиту, заключается в активации сигнального пути аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), что, в свою очередь, ослабляет окислительный стресс и провоспалительное состояние [15].

Также для эффектов НГЛТ характерна более низкая экспрессия сиртуина 6 (SIRT6) — белка, участвующего в репарации ДНК, обмене глюкозы, липидов и способствующего поддержанию функции митохондрий, в частности в клетках головного мозга, что указывает на перспективность эффектов ингибирования НГЛТ в контексте церебропротекции. Обработка эндотелиальных клеток канаглифлозином приводила к повышению экспрессии SIRT6, снижению инфильтрации макрофагами и увеличению содержания коллагена в атеросклеротических бляшках, что свидетельствует о протективной роли иНГЛТ-2 в стабилизации атеросклеротических бляшек [16]. В на-

стоящее время иНГЛТ-2 рассматриваются как препараты, позволяющие реализовать комплексный подход к лечению атеросклероза через улучшение липидного обмена и функции эндотелия, уменьшение сосудистого воспаления и стабилизацию бляшек. И это, несомненно, имеет большую важность при коморбидной патологии.

### Цереброметаболические эффекты иНГЛТ-2

Наличие СД увеличивает риск развития деменции и когнитивных расстройств, а применение антигипергликемических препаратов способно оказывать церебро- и нейропротективное действие. В ряде работ указывается на потенциальное применение иНГЛТ-2 в лечении различных нейрокогнитивных нарушений. Предполагается, что улучшение метаболизма глюкозы в мозге, а также другие, не ассоциированные с глюкозой эффекты этих препаратов могут замедлять прогрессирование заболеваний, связанных с нейродегенерацией. Применение иНГЛТ-2 было ассоциировано с улучшением когнитивных функций, и в качестве наиболее вероятных механизмов, объясняющих этот эффект, рассматриваются модуляция уровня воспаления в ЦНС, снижение окислительного стресса и уменьшение образования конечных продуктов гликирования (КПГ) [17].

Важная роль в аспекте лечения цереброметаболических нарушений отводится борьбе как с системным метавоспалением, так и церебральным нейровоспалением. Использование иНГЛТ-2 увеличивает циркулирующие уровни  $\beta$ -гидроксипутирата — эффективного блокатора воспалительного процесса, связанного с инфламмасомой NLRP3, который играет важную роль и опосредует секрецию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин  $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ) и ИЛ-18. Аномальная активация инфламмасы NLRP3 сопряжена с воспалительными заболеваниями, в том числе с атеросклерозом и СД. Было обнаружено, канаглифлозин транскрипционно ингибирует белки, связанные с инфламмасомой NLRP3, путем подавления передачи сигнала ядерного фактора  $\kappa B$  [18]. Более того, иНГЛТ-2, в частности и канаглифлозин, снижают уровни КПГ, подавляя ось «КПГ — рецептор КПГ», что приводит к уменьшению воспаления и сосудистой дисфункции. Тем самым иНГЛТ-2 проявляют антиатерогенные свойства [19].

Исследования на животных показали, что иНГЛТ-2 повышают чувствительность к инсулину мозга тучных крыс и предотвращают снижение когнитивных функций, уменьшая окислительный стресс, ослабляя митохондриальную дисфункцию, апоптоз и нейрональное воспаление [20]. Кроме того, иНГЛТ-2 участвуют в уменьшении накопления амилоидных бляшек и тау-белков, потенциально снижая риск болезни Альцгеймера.

По данным ряда наблюдений, прием иНГЛТ-2 был ассоциирован с общим более низкой вероятностью развития деменции. Метаанализ 11 исследований, изучавших влияние глифлозинов на когнитивные функции, продемонстрировал, что применение препаратов этого класса значительно сокращало риск деменции по срав-



# Инвокана®

## канаглифлозин



### Инвокана® – иНГЛТ-2 с дополнительным ингибированием иНГЛТ-1

иНГЛТ-1

иНГЛТ-2

**Единственный иНГЛТ-2,  
снижающий риск  
нефатального инсульта  
и нефатального  
инфаркта миокарда\***



**Более  
эффективное  
снижение  
гликемии и веса<sup>1</sup>**

**Дополнительная  
защита:**

- Почек
- Печени

**Две дозировки – два шага  
титрации – для максимального  
эффекта в классе иНГЛТ-2**

\* В составе комбинированной точки MACE

\*\* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.  
Данная версия инструкции действительна с 23.09.2024 г.

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа,

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации,

САД – систолическое артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек.

<sup>1</sup> В классе иНГЛТ-2 по данным метаанализа Pinto LC et al. Arch Endocrinol Metab. 2022;66(1):68-76.

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного препарата Инвокана®\*\*  
Ссылка на Государственный реестр  
лекарственных средств:**



**Владелец регистрационного удостоверения/  
организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614,  
г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

**Контактные телефоны:** тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

RU-INV-00424

**MERCK**

нению с отсутствием такой терапии (относительный риск (ОР) 0,68; 95% ДИ: 0,50–0,92) [21].

НГЛТ играют важную роль при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга. Они транспортируют глюкозу, модулируя свою активность в ответ на изменения ее внеклеточного уровня, служа, таким образом, сенсорами глюкозы с использованием трансмембранного градиента натрия [22]. В целом НГЛТ могут играть важную роль в выживании нейронов, особенно при низких уровнях глюкозы или при гипоксии. Мозговая экспрессия НГЛТ-2 ниже, чем НГЛТ-1. Не все НГЛТ головного мозга изучены, но особое распределение и совместное присутствие НГЛТ-1/НГЛТ-2 в ЦНС могут указывать на их возможную роль в деятельности мозга и поддержании когнитивной активности. Интересно, что участки мозга, где присутствуют НГЛТ, отвечают за познание, пищевое поведение, гомеостаз энергии и глюкозы, а также центральную сердечно-сосудистую и вегетативную регуляцию. НГЛТ могут оказывать свое протекторное действие через центральные механизмы, оказывая влияние на сердечно-сосудистую регуляцию и вегетативные пути, включая паравентрикулярное ядро гипоталамуса, ядра солитарного тракта и околосолитарное серое вещество [23]. Кроме того, согласно исследованиям, рецепторы НГЛТ-2 значительно экспрессируются в мозжечке, эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и гиппокампе, тогда как рецепторы НГЛТ-1 – в областях СА1 и СА3 гиппокампа [20]. Такое распределение рецепторов НГЛТ потенциально может определять их нейропротекторные качества.

Среди широко используемых иНГЛТ-2 канаглифлозин обладает максимальным потенциалом ингибирования рецепторов НГЛТ-1. Напротив, эмпаглифлозин и эртуглифлозин наиболее селективны в отношении НГЛТ-2 и имеют самый низкий потенциал взаимодействия с НГЛТ-1. В связи с этим достижение целей нейропротекции, связанной с ингибированием НГЛТ-1, у пациентов с СД в наибольшей степени ожидается при применении препаратов наименее селективных ингибиторов глюкозных транспортеров. Таким образом, в контексте нейропротекторных эффектов, связанных с ингибированием рецепторов НГЛТ-1 и НГЛТ-2, канаглифлозин имеет преимущества из-за способности взаимодействовать с обоими типами транспортеров.

Канаглифлозин, одобренный для лечения СД2 и диабетической болезни почек, снижает риск сердечных событий, сердечно-сосудистой смерти и инсульта у взрослых с СД2 и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также уменьшает угрозу госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с диабетом. Анализ результатов программы CANVAS (исследование сердечно-сосудистых эффектов канаглифлозина) позволил сделать вывод, что у больных СД2 канаглифлозин снижал сердечно-сосудистые и почечные исходы, при этом гетерогенность эффекта лечения в группах первичной и вторичной профилактики статистически не была доказана [24]. Будучи проти-

водиабетическим препаратом, канаглифлозин обладает также широким спектром плеiotропных эффектов.

Терапия канаглифлозином не только улучшала гликемический профиль у пациентов с СД2, но и приводила к статистически значимому уменьшению массы тела по сравнению с плацебо, преимущественно за счет потери висцеральной и подкожной жировой ткани [25], что важно в разрезе церебromетаболического здоровья. ИНГЛТ-2 вовлечены в активацию оси «мозг – жировая ткань» и определяют улучшение метаболического профиля с акцентом на глюкозо- и липотоксичность [26].

В частности, анализ исследований CANVAS Program (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) и CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) показал, что у представителей фенотипа СД, в основном включающего мужчин с высокой распространенностью атеросклеротических сосудистых заболеваний, наблюдалось значительное снижение риска инсульта при приеме канаглифлозина (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,57–0,97). Это неожиданное открытие подчеркивает потенциальные, зависящие от пола эффекты канаглифлозина в плане уменьшения риска НМК в отдельных фенотипических группах [27].

Болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера (БА) являются распространенными возрастными нейродегенеративными заболеваниями. В настоящее время доступные варианты фармакотерапии этих патологий обеспечивают лишь симптоматическое облегчение. Основным патологическим механизмом БА считается накопление внутри- и внеклеточных бляшек, которые состоят из нейрофибрилярных клубков и бета-амилоида. Недавние исследования свидетельствуют, что ингибирование НГЛТ может благоприятно сказываться на течении этого процесса. Потенциал действия иНГЛТ-2 включает уменьшение активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и образования амилоидных бляшек, что снижает церебральное повреждение и выраженность когнитивных расстройств. У пациентов с БА снижено количество нейротрансмиттеров ацетилхолина в головном мозге, и с целью увеличения его содержания и улучшения когнитивных функций применяются ингибиторы АХЭ. В эксперименте канаглифлозин, как и галантамин, снижал активность АХЭ, повышал уровень рецептора ацетилхолина M1 (M1-mAChR) и моноаминов, что сопровождалось улучшением когнитивных функций [28].

Нейропротекторные свойства канаглифлозина активно изучаются, в частности в экспериментальной модели БП с акцентом на взаимосвязь каскада NLRP3/каспазы-1, пути PGC-1 $\alpha$ /SIRT3, пути мишени рапамицина млекопитающих (mTOR)/беклина-1 и пути Nurr1/ $\beta$ -катенина/GSK-3 $\beta$  в качестве возможных стратегий лечения этого заболевания. В эксперименте на животных канаглифлозин облегчал нарушение двигательной функции и дискинезию, вызванную леводопой, усиливал аутофагию посредством модуляции пути mTOR/беклин-1,

подавлял инфламмасомный путь NLRP3/каспаса-1/IL-1 $\beta$ , сохранял целостность нейронов, модулируя Nurr1/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -катенин, ингибировал окислительный стресс посредством активации пути PGC-1 $\alpha$ /SIRT3 [29].

Образование амилоида сопряжено с некоторыми из наиболее социально разрушительных и быстрорастущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, в том числе с БА, БП и СД2. Амилоидные фибриллы характеризуются схожей перекрестной  $\beta$ -архитектурой, при этом фибриллы, образованные одной белковой последовательностью, могут иметь разнообразные структуры, меняющиеся со временем, в зависимости от условий самосборки и модификаций последовательности. Канаглифлозин способен значительно замедлять кинетику образования амилоида IAPP, и в этом заключается еще одно важное направление его терапевтического потенциала [30].

Канаглифлозин, рассматривающийся как противодиабетический препарат с противовоспалительным и нейропротекторным действием, в настоящее время изучается с точки зрения его воздействия на ось воспаления кишечника и головного мозга, а участия в модуляции каскада аутофагических сигналов. Механистическая мишень рапамицина (mTOR) и аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (AMPK) регулируют выживаемость и метаболизм клеток в ответ на разнообразные стимулы, такие как изменения состава аминокислот, клеточной биоэнергетики, уровня кислорода, влияние нейротрофических факторов и ксенобиотиков. Оба пути mTOR и AMPK регулируют клеточный гомеостаз на многих уровнях. Исследования, выполненные к настоящему времени, говорят в пользу того, что нарушение регуляции в этих двух путях связано с повреждением нейронов, дегенерацией и нейротоксичностью. Взаимосвязи между этими двумя основными регуляторами клеточного метаболизма могут иметь решающее значение для разработки будущих терапевтических подходов, нацеленных на противодействие изменениям клеточного метаболизма и выживаемости при заболеваниях головного мозга [31].

Процесс старения вносит значительный вклад в возникновение хронических заболеваний, которые являются основными причинами глобальной смертности, заболеваемости и расходов на здравоохранение. В настоящее время признается ключевая роль системной метаболической дисфункции, в частности инсулинорезистентности, в формировании нейровоспалительных процессов и снижении когнитивных функций. Среди метаболических

расстройств СД2 стал основным фактором риска развития возрастных нейродегенеративных заболеваний, что свидетельствует о сложной и двунаправленной взаимосвязи между периферическим метаболическим дисбалансом и функцией ЦНС. В связи с этим растет интерес к поиску препаратов, воздействующих на старение. Среди них ингибиторы mTOR и иНГЛТ-2 привлекают внимание благодаря своим разнообразным эффектам. Тот же канаглифлозин имеет общие механизмы сигнализации mTOR и MAPK с другими препаратами для продления жизни [32]. Ингибирование НГЛТ-2 устраняет стареющие клетки и замедляет патологическое старение.

Как показало недавно проведенное отечественное клиническое исследование, аргПП-1 и иНГЛТ-2 обладают защитным эффектом в условиях КН при СД2. Заметим, что протективный потенциал низкоселективного канаглифлозина, вероятно, более выражен, так как проявляется в улучшении биохимических и функциональных параметров при оценке по когнитивным шкалам [33]. Описанные нейропротекторные эффекты иНГЛТ-2 были выявлены в ходе доклинических испытаний и множества экспериментальных работ, причем состоятельность некоторых полученных результатов уже подтверждена в ходе проспективных клинических испытаний [34].

## Заключение

Пациенты с СД часто имеют дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска. В настоящее время использование иНГЛТ-2 в качестве приоритетной сахароснижающей терапии первой линии рекомендуется для определенных групп пациентов с целью снижения общего кардиоренального и кардиоваскулярного риска. Применение иНГЛТ-2 ассоциировано со снижением риска геморрагического инсульта, сопровождается тенденцией к уменьшению общего количества смертельных и несмертельных инсультов, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и почечной дисфункцией. Кроме того, все больше внимания уделяется церебропротективным свойствам этой группы лекарственных средств, которые потенциально могут снижать риски КН и деменции. С этой точки зрения иНГЛТ-2 представляют собой многообещающий класс препаратов для потенциального применения в неврологии, особенно при возраст-ассоциированных болезнях. Этот аспект требует дальнейших исследований для определения роли и места глифлозинов в лечении неврологических расстройств.

## Литература/References

1. Танащян М.М., Антонова К.В. Цереброметаболическое здоровье. Анализы клинической и экспериментальной неврологии. 2025;19(2):62–73. doi: 10.17816/ACEN.1359.
2. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):973–1003. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
3. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
4. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and stroke: What are the connections? *J Stroke.* 2023;25(1):26–38. doi: 10.5853/jos.2022.02306.
5. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575–84. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
6. 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.



7. You Y, Liu Z, Chen Y, Xu Y, Qin J, Guo S et al. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021;58(6):671–85. doi: 10.1007/s00592-020-01648-9.
8. Kunutsor SK, Balasubramanian VG, Zaccardi F, Gillies CL, Aroda VR, Seidu S, Khunti K. Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of trials investigating intensive glucose-lowering strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(6):2069–81. doi: 10.1111/dom.15511.
9. Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM, Diaz R, Lakshmanan M, Botros FT et al. The effect of dulaglutide on stroke: An exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(2):106–14. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1.
10. Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP, Rodgers A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 4;9(3):e014908. doi: 10.1161/JAHA.119.014908.
11. Zhou Z, Jardine MJ, Li Q, Neuen BL, Cannon CP, de Zeeuw D et al.; CREDESCENCE Trial Investigators. Effect of SGLT2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease: Results from the CREDESCENCE trial and meta-analysis. *Stroke.* 2021;52(5):1545–56. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031623.
12. Pasqualotto E, Rodrigues FR, E Silva Ribeiro GB, de Oliveira Almeida G, Kabariti JC, Ferreira ROM et al. The effect of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on stroke in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024;33(8):107730. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107730.
13. Chang SN, Chen JJ, Huang PS, Wu CK, Wang YC, Hwang JJ, Tsai CT. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor prevents stroke in patients with diabetes and atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(10):e027764. doi: 10.1161/JAHA.122.027764.
14. Patel SM, Kang YM, Im K, Neuen BL, Anker SD, Bhatt DL et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and major adverse cardiovascular outcomes: A SMART-C collaborative meta-analysis. *Circulation.* 2024;149(23):1789–801. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069568.
15. Wang F, Li C, Cui L, Gu S, Zhao J, Wang H. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and cerebrovascular diseases: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1436217. doi: 10.3389/fendo.2024.1436217.
16. Park CH, Lee B, Han M, Rhee WJ, Kwak MS, Yoo TH, Shin JS. Canagliflozin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by AMPK-mediated autophagy in renal proximal tubular cells. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):12. doi: 10.1038/s41420-021-00801-9.
17. D'Onofrio N, Sardu C, Trotta MC, Scisciola L, Turriziani F, Ferraraccio F et al. Sodium-glucose co-transporter2 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: Effects of sodium-glucose co-transporter2 inhibitor treatment. *Mol Metab.* 2021;54:101337. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101337.
18. Moustafa B, Trifan G. The role of diabetes and SGLT2 inhibitors in cerebrovascular diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2025;25(1):37. doi: 10.1007/s11910-025-01425-7.
19. Niu Y, Zhang Y, Zhang W, Lu J, Chen Y, Hao W et al. Canagliflozin ameliorates NLRP3 inflammasome-mediated inflammation through inhibiting NF-κB signaling and upregulating Bif-1. *Front Pharmacol.* 2022;13:820541. doi: 10.3389/fphar.2022.820541.
20. Rahadian A, Fukuda D, Salim HM, Yagi S, Kusunose K, Yamada H et al. Canagliflozin prevents diabetes-induced vascular dysfunction in ApoE-deficient mice. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(11):1141–51. doi: 10.5551/jat.52100.
21. Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;333:43–50. doi: 10.1016/j.taap.2017.08.005.
22. Youn YJ, Kim S, Jeong HJ, Ah YM, Yu YM. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and their potential role in dementia onset and cognitive function in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol.* 2024;73:101131. doi: 10.1016/j.ynrne.2024.101131.
23. Gyimesi G, Pujol-Gimenez J, Kanai Y, Hediger MA. Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: From molecular discovery to clinical application. *Pflugers Arch.* 2020;472(9):1177–206. doi: 10.1007/s00424-020-02433-x.
24. Pawlos A, Broncel M, Wozniak E, Gorzelak-Pabis P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules.* 2021;26(23):7213. doi: 10.3390/molecules26237213.
25. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018;137(4):323–34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
26. Rosenthal N, Meininger G, Ways K, Polidori D, Desai M, Qiu R et al. Canagliflozin: A sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci.* 2015;1358:28–43. doi: 10.1111/nyas.12852.
27. Dong M, Chen H, Wen S, Yuan Y, Yang L, Li Y et al. The neuronal and non-neuronal pathways of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor on body weight-loss and insulin resistance. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:425–35. doi: 10.2147/DMSO.S399367.
28. Razaghizad A, Ni J, Marques P, Mavranakas TA, Tsoukas MA, Possik E et al. Cardiovascular phenotypes in type 2 diabetes: Latent class analysis of the CANVAS Program and CREDESCENCE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(11):5025–35. doi: 10.1111/dom.15768.
29. Arafat NMS, Ali EHA, Hassan MK. Canagliflozin prevents scopolamine-induced memory impairment in rats: Comparison with galantamine hydrobromide action. *Chem Biol Interact.* 2017;277:195–203. doi: 10.1016/j.cbi.2017.08.013.
30. Abdelaziz AM, Rasheed NOA, Zaki HF, et al. Canagliflozin attenuates neurodegeneration and ameliorates dyskinesia through targeting the NLRP3/Nurr1/GSK-3β/SIRT3 pathway and autophagy modulation in rotenone-lesioned rats. *Int Immunopharmacol.* 2025;146:113839. doi:10.1016/j.intimp.2024.113839.
31. Taylor AP, Xu Y, Wilkinson M, Chakraborty P, Brinkworth A, Willis LF et al. Kinetic steering of amyloid formation and polymorphism by canagliflozin, a type-2 diabetes drug. *J Am Chem Soc.* 2025;147(14):11859–78. doi: 10.1021/jacs.4c16743.
32. Garza-Lombo C, Schroder A, Reyes-Reyes EM, Franco R. mTOR/AMPK signaling in the brain: Cell metabolism, proteostasis and survival. *Curr Opin Toxicol.* 2018;8:102–110. doi: 10.1016/j.cotox.2018.05.002.
33. Jiang E, Dinesh A, Jadhav S, Miller RA, Garcia GG. Canagliflozin shares common mTOR and MAPK signaling mechanisms with other lifespan extension treatments. *Life Sci.* 2023;328:121904. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121904.
34. Мурашева А.В., Каронова Т.Л., Фукс О.С., Тимкина Н.В., Федотова А.Д., Гринева Е.Н., Шляхто Е.В. Сравнительное исследование нейропротективных свойств ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2025;28(2):187–197. doi: 10.14341/DM13255.
35. Кокин А.С., Суплотова Л.А. Нейропротекторный потенциал глифлозинов. *Сахарный диабет.* 2023;26(6):596–602. doi: 10.14341/DM13085.

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

\***Антонова Ксения Валентиновна** — д.м.н., врач-эндокринолог, ведущий научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ «РЦНН». ORCID: 0000-0003-2373-2231. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru

**Панина Анастасия Андреевна** — врач-невролог, аспирант 1-го неврологического отделения ФГБНУ «РЦНН». ORCID: 0000-0002-8652-2947

**Лагода Ольга Викторовна** — к.м.н., врач-невролог высшей категории, старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ «РЦНН». ORCID: 0000-0001-7562-4991

**Шукина Елена Павловна** — к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0003-4076-6935

**Вебер Софья Альфредовна** — ординатор 2-го года обучения, кафедра психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID: 0009-0000-8227-1119

\*Автор, ответственный за переписку

**Рукопись получена** 04.10.2025. **Рецензия получена** 19.11.2025. **Принята к публикации** 26.11.2025.

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

\***Kseniya V. Antonova** — D. Sci. (Med.), endocrinologist, leading researcher at the 1st Neurological Department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2373-2231. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru

**Anastasia A. Panina** — neurologist, postgraduate student of the 1st Neurological Department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8652-2947

**Olga V. Lagoda** — C. Sci. (Med.), neurologist of the highest category, senior researcher at the 1st Neurological Department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7562-4991

**Elena P. Shchukina** — C. Sci. (Med.), assistant at the Department of psychiatry and narcology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4076-6935

**Sofya A. Weber** — 2nd year resident, Department of psychiatry and narcology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID: 0009-0000-8227-1119

\*Corresponding author

**Received:** 04.10.2025. **Revision Received:** 19.11.2025. **Accepted:** 26.11.2025.





# Роль VEGF-направленных препаратов в терапии диабетической ретинопатии и макулярного отека: что нужно знать эндокринологу

Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Надыбина М.Н., Измайлова М.Я.

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

Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отек (ДМО) – наиболее распространенные хронические микроангиопатические осложнения сахарного диабета (СД), борьба с которыми является актуальной проблемой современного здравоохранения. ДР – пятая по распространенности причина слепоты во всем мире и главная причина снижения зрения у пациентов с СД. Поздняя пролиферативная стадия развития ДР характеризуется повышенной выработкой фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который выступает основным патогенетическим фактором прогрессии данного заболевания. Современные представления о механизмах развития ДР и роли VEGF позволяют выделить несколько основных направлений терапии. Так, основным методом лечения ДР служит лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС), а наиболее эффективным методом лечения ДМО считается комбинация ЛКС и интравитреального введения анти-VEGF-препаратов. В современной диабетологии и офтальмологии интравитреальная таргетная анти-VEGF-терапия радикально изменила исход ДР и ДМО благодаря своему антиангиогенному и противоотечному действию. В настоящее время наиболее эффективными анти-VEGF-препаратами признаны ранибизумаб, бролуцизумаб и афлиберцепт. С появлением этих препаратов существенно улучшился прогноз пациентов за счет достижения лучшей остроты зрения, замедления прогрессии ДР и профилактики угрожающих зрению осложнений. В этом обзоре представлена актуальная информация о роли VEGF в патогенезе ДР, а также о современных стратегиях ведения пациентов с ДР и ДМО.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, интравитреальные инъекции, неоваскуляризация, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), анти-VEGF-терапия, панретиальная фотокоагуляция.



**Для цитирования:** Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Надыбина М.Н., Измайлова М.Я. Роль VEGF-направленных препаратов в терапии диабетической ретинопатии и макулярного отека: что нужно знать эндокринологу. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 63–70. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-08

## The role of VEGF-directed drugs in the treatment of diabetic retinopathy and macular edema: What an endocrinologist needs to know

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

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) are the most common microangiopathic complications of diabetes mellitus, that represent one of the most relevant problems of modern healthcare. DR is the fifth most common cause of blindness worldwide and the main cause of vision loss in patients with diabetes. Proliferative DR (PDR) is the last stage of this complex retinal disease and is characterized by abnormal production of vascular endothelial growth factor (VEGF), which is one of the most important pathogenic factors of DR. based on the current data on DR development and the role of VEGF, there can be identified several therapeutic strategies. Panretinal photocoagulation (PRP) is the standard treatment for proliferative diabetic retinopathy. In addition, combination of PRP and intravitreal administration of anti-VEGF drugs is considered the most effective method for the management of DME. Modern strategies in diabetology and ophthalmology include anti-VEGF therapy that has radically changed the outcome of DR due to its antiangiogenic activity. Currently, the most effective anti-VEGF drugs are ranibizumab, brolucizumab and aflibercept. They have significantly changed the prognosis of patients, due to achieving better visual acuity and preventing the progression of DR and vision-threatening complications. In the present review, we have provided up-to-date information on the role of VEGF in the pathogenesis of DR, as well as on the current management strategies of DR and DME.

**Key words:** diabetic retinopathy, intravitreal injection, VEGF, anti-VEGF therapy, panretinal photocoagulation.

**For citation:** Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Nadybina M.N., Izmaylova M.Ya. The role of VEGF-directed drugs in the treatment of diabetic retinopathy and macular edema: What an endocrinologist needs to know. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 63–70. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-08

### Введение

Диабетическая ретинопатия (ДР) – специфическое нейромикрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), развивающееся вследствие хронической гипер-

гликемии и характеризующееся деформацией сосудов глазного дна, неоваскуляризацией и прогрессирующим снижением зрения. ДР относится к проявлениям генерализованной микроангиопатии. Согласно

современным данным, от ДР по всему миру страдают более 100 млн человек. ДР — одна из наиболее распространенных микроангиопатий и пятая по распространенности причина слепоты во всем мире [1]. При этом слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции. Риск развития ДР зависит от типа, длительности и степени компенсации диабета. Так, через 20 лет от дебюта СД 1 и 2 типа, ДР диагностируется у 88 и 65,2% пациентов соответственно. Кроме того, при некомпенсированном СД симптомы ДР встречаются практически в 2 раза чаще, чем при компенсированной форме заболевания [2].

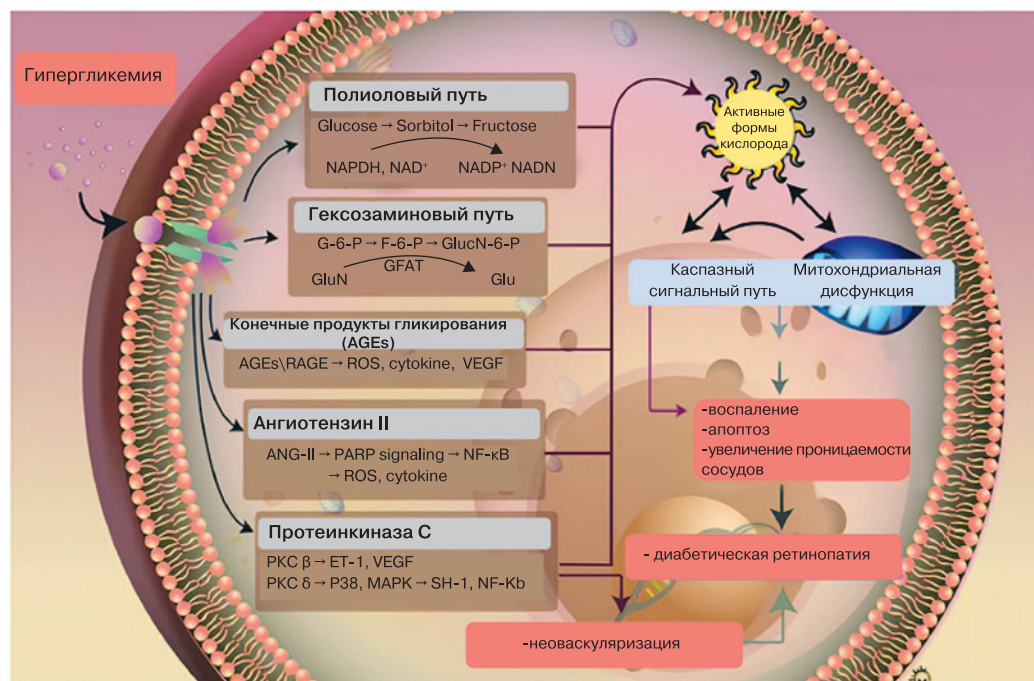
В зависимости от стадии ДР классифицируется на непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную. Непролиферативная стадия характеризуется микроаневризмами сетчатки и мелкими интравитреальными кровоизлияниями. На препролиферативной стадии возникают венозные деформации, интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА) и множественные геморрагии. Прогрессирование заболевания приводит к неоваскуляризации или фиброзной пролиферации диска зрительного нерва. В осложненных случаях ДР возможны витреальные кровоизлияния, тракционная отслойка сетчатки и неоваскулярная глаукома [3].

Одним из острых осложнений ДР является диабетический макулярный отек (ДМО), который может развиваться на любой стадии вследствие накопления жидкости в межклеточном пространстве нейроэпителия. Несмотря на значительные достижения диабе-

тологии последних лет, ДМО по-прежнему остается главной причиной снижения центрального зрения у пациентов с СД. Поэтому своевременное выявление начальных признаков ДР требует тщательного наблюдения за больными диабетом и направления их к офтальмологу.

### Патофизиология диабетической ретинопатии

Изменения глазного дна при ДР происходят последовательно, от повышенной проницаемости и окклюзии капилляров сетчатки до появления новообразованных сосудов и фиброзной пролиферации. Ее патогенез сложен и включает различные генетические и эпигенетические факторы, которые запускаются под влиянием гипергликемии, свободных радикалов, воспалительных медиаторов и сосудистого фактора роста VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Измененные метаболические пути утилизации глюкозы при СД приводят к образованию активных форм кислорода. В частности, повышение активности полиолового и гексозаминового путей, гиперактивация изоформ протеинкиназы C, ангиотензина II и накопление конечных продуктов гликирования (Advanced Glycation End-Products, AGE) выступают основными звеньями патогенеза ДР. Оксидативный стресс, в свою очередь, провоцирует митохондриальную дисфункцию, а также способствует увеличению проницаемости сосудов и нейродегенерации на начальной стадии ДР [4]. Ключевые патогенетические механизмы ДР отображены на рисунке 1.



**Рисунок 1. Ключевые патогенетические механизмы диабетической ретинопатии [4].** ROS – активные формы кислорода; PARP – поли(АДФ-рибоза)-полимеразы; UCPs – разобщающие белки; MDA – малоновый диальдегид; MnSOD – митохондриальная супероксиддисмутаза; GFAT – глутамин-фруктозо-6-фосфат-амидотрансфераза; GluN – глутамин; Glu – глутамат; AGEs – конечные продукты гликирования; RAGE – рецептор конечных продуктов гликирования; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PKC – протеинкиназа C; ET-1 – эндотелин-1; MAPK – путь митоген-активируемых протеинкиназ; SHP-1 – цитозольная тирозинфосфатаза.

Повреждение эндотелия сосудов, развитие микроаневризм и точечных интравитреальных кровоизлияний относятся к ранним признакам непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР). Прогрессирование заболевания вызывает возникновение венозных деформаций, множественных ретинальных геморрагий и ИРМА на препролиферативной стадии. В дальнейшем гипоперфузия сетчатки и тяжелая гипоксия вызывают выброс медиаторов воспаления. Запускается каскад реакций, который стимулирует выработку эндотелина-1 и сосудистого фактора роста (VEGF) и, напротив, ингибирует синтез белков плотных контактов (ZO-1) и клаудинов, ответственных за состоятельность гематоретинального барьера. В результате развиваются основные клинические проявления диабетического поражения сетчатки — макулярный отек и неоваскуляризация, а в тяжелых случаях также кровоизлияние в стекловидное тело, тракционная отслойка сетчатки и потеря зрения. Исследования последних лет свидетельствуют, что при ДР и ДМО отмечается выраженный рост концентрации VEGF в тканях глаза, что приводит к нарушению гематоретинального барьера, увеличению проницаемости капилляров и отеку сетчатки [5].

Семейство VEGF белков включает следующие изоформы: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, а также плацентарный фактор роста PGF. VEGF-A обладает наибольшей ангиогенной активностью, увеличивает проницаемость сосудов, что влечет за собой экссудацию белков и других молекул в межкапиллярное интерстициальное пространство. VEGF-B и PGF также участвуют в ангиогенезе сетчатки, регулируя клеточный гомеостаз и апоптоз. В настоящее время появляется все больше исследований, указывающих на важную роль VEGF-B и PGF в патогенезе ДР [6].

Таким образом, под влиянием неоваскуляризации и фиброзной пролиферации сосудов сетчатки развиваются основные клинические проявления ее диабетического поражения: макулярный отек, геморрагии, тракционные отслойки и потеря зрения. Учитывая, что VEGF играет ключевую роль в пролиферации новых сосудов, этот фактор является точкой приложения современной терапии ДР. Таргетная терапия, направленная на новообразующиеся сосуды, способна замедлить прогрессирование заболевания и сохранить зрение пациентов.

### Факторы риска развития диабетической ретинопатии

Известно, что развитие ДР прямо коррелирует с длительностью течения СД, гипергликемией и артериальной гипертензией (АГ). К другим распространенным модифицируемым факторам риска развития ДР относятся дислипидемия, курение и ожирение.

Установлено, что повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в значительной степени

связано с прогрессированием ДР, а интенсивный контроль гликемии, напротив, снижает частоту ее возникновения. Два фундаментальных исследования в диабетологии доказали важность достижения нормогликемии при снижении риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД — это исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), включавшие больных СД 1 и 2 типа соответственно. В ходе DCCT было подтверждено, что снижение уровня HbA1c до 7,0–7,5% в когорте первичной профилактики уменьшает риск развития микроваскулярных осложнений, в том числе ДР, на 76% и риск ее прогрессирования на 54%. Также было выявлено, что интенсивная сахароснижающая терапия снижает риск пролиферативной или тяжелой непролиферативной ретинопатии на 47%. Кроме того, интенсивный контроль гликемии в течение 9 лет и снижение уровня HbA1c на каждый 1% сопровождалось достоверным уменьшением риска развития микрососудистых осложнений на 44%. В свою очередь, в рамках исследования UKPDS было установлено, что строгий контроль гликемии снижает риск микроангиопатий на 25% и любых острых осложнений диабета на 12%, в том числе интравитреальных геморрагий, диабетической катаракты, слепоты и ДР, требующей лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС). Кроме того, спустя 10 лет после завершения периода наблюдения частота развития микроангиопатий оставалась на 15% ниже у пациентов из группы строгого гликемического контроля, чем у больных, находившихся на традиционной диетотерапии [7, 8].

Повышенное артериальное давление (АД) также служит критически важным фактором патогенеза ДР и приводит к стремительному ухудшению зрения у некоторых пациентов с СД. В настоящее время неконтролируемая АГ рассматривается как непосредственная причина ретинопатии. Известно, что при интенсивном своевременном контроле АД риск развития ДР уменьшается примерно на 20%, а риск прогрессирования уже имеющейся ДР на начальной стадии ниже на 12% [9].

Дислипидемия — распространенное сопутствующее коморбидное заболевание при СД2, которое значительно повышает риск микрососудистых осложнений. Доказана патогенетическая связь между гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и быстрым прогрессированием ДР, что обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, повышенный уровень холестерина способствует образованию атеросклеротических бляшек в капиллярах сетчатки, вследствие чего возникает гипоперфузия тканей глаза. Во-вторых, гиперлипидемия стимулирует оксидативный стресс, что вызывает непосредственное повреждение ганглиозных клеток. Кроме того, повреждение гематоретинального барьера приводит к эндотелиальной дисфункции, пенетрации глюко-



зы в межклеточное пространство и усугублению ДР. Также отложение липидов на стенках капилляров способствует тромбообразованию и интравитреальным кровоизлияниям [10].

В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было доказано, что комбинированная гипогликемическая и гиполипидемическая терапия снижают риск прогрессирования ДР у пациентов с СД2 [11]. Исследовательской группой по изучению раннего лечения ДР — ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group) — ранее было установлено, что у пациентов с повышенным уровнем общего холестерина в сыворотке крови или холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) при обследовании чаще наблюдались твердые экссудаты сетчатки и, следовательно, начальная стадия ДР [12].

Все вышеперечисленные компоненты метаболического синдрома в значительной степени обуславливают распространенность ДР на пролиферативной стадии среди пациентов с СД: по некоторым исследованиям она встречается в 9,64% случаев у пациентов с метаболическим синдромом и в 3,91% у больных без этого синдрома [13].

Таким образом, контроль основных факторов метаболического риска играет ключевую роль в сохранении зрения и замедлении прогрессирования ДР. С учетом же вклада неудовлетворительного гликемического контроля в патогенез заболевания достижение целевых показателей гликемии на ранней стадии СД является основополагающим звеном профилактики микрососудистых осложнений диабета.

### Скрининг диабетической ретинопатии

Поскольку ДР в большинстве случаев характеризуется отсутствием специфической симптоматики вплоть до возникновения макулярного отека или тяжелых стадий, принципиальное значение имеет своевременный скрининг пациентов с СД. И хотя у большинства пациентов с длительным стажем диабета развивается ДР, лишь у части из них болезнь прогрессирует до пролиферативной стадии, угрожающей потере зрения. В связи с этим ранняя диагностика и лечение ДР могут улучшать прогноз и уменьшать вероятность необратимой потери зрения.

К основным диагностическим методам, используемым для оценки состояния зрения и выявления признаков ДР, относятся:

- визометрия — определение остроты зрения;
- тонометрия — измерение внутриглазного давления;
- биомикроскопия переднего отрезка глаза — осмотр структур глаза с помощью щелевой лампы;
- офтальмоскопия глазного дна — осмотр сетчатки и диска зрительного нерва с помощью офтальмоскопа или фундус-камеры.

«Золотым стандартом» диагностики ретинальной патологии на сегодняшний день можно считать биомикроскопию с расширенным зрачком. Этот метод позволяет получить объективную информацию о состоянии сетчатки, выявить пациентов из группы риска потери зрения и своевременно инициировать терапию. Наряду с этим возможно офтальмологическое обследование с применением стереоскопического фотографирования стандартных полей сетчатки или использование флюоресцентной ангиографии (ФАГ). Благодаря ФАГ можно обнаружить патологические изменения, неразличимые при обычной офтальмоскопии. Эта методика основана на выявлении флюоресценции сосудов глазного дна при внутривитреальном введении контрастного вещества — 10% раствора натриевой соли флюоресцеина.

Клинически важную информацию для оценки степени выраженности макулярного отека можно получить при оптической когерентной томографии сетчатки (ОКТ) или ОКТ-ангиографии. ОКТ — неинвазивный метод визуализации, который отображает морфологическую структуру тканей глазного яблока с высоким уровнем разрешения. При выполнении ОКТ можно установить начальные патологические изменения ДМО и ДР, например активированную микроглию или увеличение межслойной гиперрефлексии. ОКТ-ангиография сетчатки обеспечивает более подробную послойную визуализацию диска зрительного нерва и всех сосудистых слоев сетчатки. Этот метод дает возможность тщательно оценить микроциркуляторное русло и зафиксировать динамические изменения кровотока, характерные для той или иной стадии ДР [14].

### Лечение диабетической ретинопатии

Междисциплинарное ведение пациентов с ДР позволяет обеспечить комплексный подход к лечению и предотвратить прогрессирование заболевания. Совместное ведение пациента врачами разных специальностей (кардиологами, эндокринологами, офтальмологами) помогает разработать индивидуальный план лечения с учетом сопутствующих заболеваний. Такой подход способствует повышению эффективности персонализированной терапии и улучшению качества жизни больных.

Исходя из современных представлений о патофизиологии ДР, можно выделить несколько основных направлений ее терапии, а именно коррекцию факторов риска, консервативное и хирургическое лечение. Коррекция факторов риска включает поддержание баланса углеводного, жирового и белкового обменов, нормализацию АД. К консервативному лечению относится интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза и имплантов глюкокортикоидов при ДМО. Хирургические методы лечения ДР — это ЛКС на препролиферативной и пролиферативной стадиях, а также витрэктомия при пролиферативной



ДР, осложненной организовавшимся гемофтальмом и тракционной отслойкой сетчатки с захватом области макулы.

### **Коррекция факторов риска**

Оптимальная компенсация СД играет ключевую роль в предотвращении развития и прогрессирования ДР. При увеличении уровня HbA1c на 1% (или при повышении систолического АД на каждые 10 мм рт. ст.) вероятность прогрессирования ДР возрастает в 2 раза. И, наоборот, при снижении HbA1c на каждый 1% риск ДР снижается на 45%. В рамках комплексного подхода к лечению ДР и АГ применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Они не только поддерживают целевой уровень АД, но и оказывают ангиопротекторный эффект в отношении сетчатки. По данным метаанализа, применение лизиноприла в 2 раза уменьшало риск прогрессирования ДР и снижало количество новых выявленных ее случаев в течение 2 лет наблюдения [15]. Вышеупомянутое исследование UKPDS продемонстрировало, что у пациентов из группы строгого контроля АД частота развития микроангиопатий была на 37% ниже, чем у пациентов контрольной группы [7]. В крупном исследовании ADVANCE было показано, что относительный риск микроваскулярных осложнений при СД (ретинопатии и нефропатии) уменьшается на 9% при приеме иАПФ в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, например при использовании комбинации периндоприла с индапамидом [16].

Коррекция липидного статуса и достижение целевых уровней холестерина — также немаловажный аспект в терапии ДР. В современных исследованиях подтверждено, что высокий уровень общего холестерина выступает предвестником тяжелого течения ДР и скорого образования твердых экссудатов у лиц с ранним дебютом СД. Для коррекции гиперлипидемии могут применяться препараты, активирующие липопротеинлипазу. Например, фенофибрат, ускоряя липолиз атерогенных липопротеидов, может замедлять прогрессирование ДР при СД2 [17].

Согласно российским клиническим рекомендациям, пациентам с ДР возможно также назначение антиоксидантов, дезагрегантов и ангиопротекторов, несмотря на отсутствие данных доказательной медицины об их эффективности. Эти группы препаратов могут оказывать положительное влияние на течение ДР за счет фибринолитического и ангиопротекторного действия, снижают неоваскуляризацию по данным многих исследований [2].

Таким образом, коррекция факторов риска — фундаментально важная составляющая снижения риска развития ДР. В дополнение к консервативному либо хирургическому лечению необходима нормализация углеводного и липидного обмена, а также поддержание целевых уровней АД.

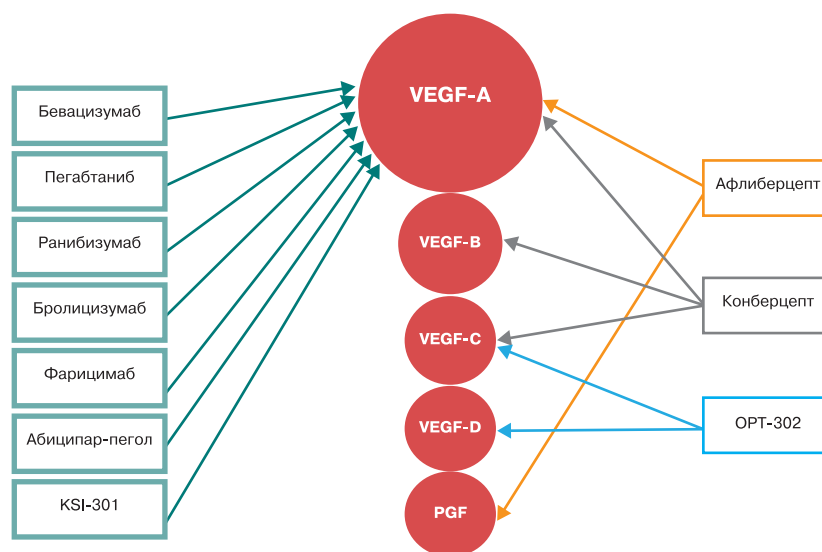
### **Консервативное лечение: анти-VEGF-терапия**

Особое место в лечении ДР занимают анти-VEGF-препараты. Это антагонисты сосудистого эндотелиального фактора роста, которые вводятся непосредственно в полость стекловидного тела. Они являются стандартом лечения ДМО согласно рекомендациям Европейского общества специалистов по сетчатке глаза (European Society of Retina Specialists, EURETINA), Международного совета по офтальмологии (International Council of Ophthalmology, ICO) и Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) [18–20].

Тактику лечения и прогноз пациентов с ДР существенно улучшило появление таких анти-VEGF-препаратов, как ранибизумаб и афлиберцепт. За последнее десятилетие несколько крупных рандомизированных исследований показали эффективность этих лекарственных средств и их благоприятный прогноз в отношении предотвращения потери зрения [21]. В настоящее время в России интравитреальное введение ранибизумаба, бrolуцизумаба или афлиберцепта рассматривается как терапия первой линии при ДМО с вовлечением центра макулы [2].

VEGF-A является одним из наиболее важных патогенетических факторов ДР и активно стимулирует неоангиогенез. Ранибизумаб реализует свою терапевтическую активность, связываясь именно с этой изоформой VEGF. Несколько клинических испытаний подтвердили высокую безопасность и эффективность этого препарата при лечении ДМО. В исследованиях READ-2, RESOLVE, RESTORE было доказано, что монотерапия ранибизумабом или его применение в сочетании с ЛКС помогают достичь лучшей остроты зрения у пациентов с ДМО в сравнении с ЛКС в отдельности. Кроме того, через 2 года после лечения исследователи отмечали значительное уменьшение остаточного отека при контрольном обследовании сетчатки, а также снижение частоты последующих необходимых инъекций [22–24]. В исследовании RISE AND RIDE выявлены значительные улучшения показателей ОКТ у пациентов с ДМО после лечения ранибизумабом. Кроме того, пациентам, получавшим этот препарат, было проведено значительно меньше процедур ЛКС, чем больным из группы контроля [25].

При лечении ранибизумабом изначально может потребоваться 3 или более последовательные ежемесячные инъекции до достижения максимальной остроты зрения или до стабилизации заболевания. Оптимальная частота инъекций и продолжительность курса лечения устанавливаются индивидуально в зависимости от стадии и распространенности отека процесса в макулярной области. Большинству пациентов могут потребоваться более частые инъекции анти-VEGF-препаратов в течение первого года лечения, чем в последующие годы для поддержания ремиссии.



**Рисунок 2.** Основные анти-VEGF-препараты и их средство к изоформам VEGF [29]

Афлиберцепт, в отличие от ранибизумаба и других анти-VEGF препаратов, обладает высокой аффинностью не только к VEGF-A, но и к PGF, а также слабо связывает VEGF-B. Основные исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности афлиберцепта при ДР и ДМО – VIVID-VISTA и ENDURANCE. Эти исследования продемонстрировали преимущество интравитреальных инъекций афлиберцепта в профилактике угрожающих зрению осложнений ДР. Также было установлено, что через 2 года после лечения пациентов с умеренной или тяжелой формой НПДР частота развития пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) или ДМО с потерей зрения, была ниже в группе афлиберцепта, чем в контрольной группе [26, 27].

Терапию афлиберцептом начинают с 5 последовательных ежемесячных инъекций, затем выполняют по одной инъекции каждые 2 мес. Через 12–24 мес. лечения временной интервал между контрольными осмотрами и инъекциями может быть увеличен на основании оценки изменения остроты зрения и анатомических показателей.

Бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный фрагмент гуманизированного антитела. Благодаря небольшой молекулярной массой 26 кДа возможно введение бролуцизумаба в одной дозе – в большей концентрации, чем при использовании других анти-VEGF-препаратов, с потенциальной возможностью более длительного действия и более высокой пенетрации лекарственного средства в ткани. Бролуцизумаб – новейший препарат, который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ДМО. KESTREL и KITE были первыми клиническими исследованиями 3-й фазы, в которых оценивалась эффективность бролуцизумаба в сравнении с афлиберцептом у па-

циентов с ДМО. В конце 52-й недели исследования сообщалось об общем благоприятном профиле безопасности бролуцизумаба. Анатомические показатели сетчатки у пациентов, получавших этот препарат в дозе 6 мг, были лучше, чем у пациентов на терапии афлиберцептом, при этом наблюдалось выраженное снижение толщины центрального подполя и отека. Примечательно, что улучшение и сохранение остроты зрения отмечались на протяжении 16 нед. уже после однократной инъекции бролуцизумаба [28].

Кроме упомянутых выше препаратов, за пределами России зарегистрированы и применяются другие молекулы анти-VEGF-группы: бевацизумаб, пегабтаниб, фарицимаб, абиципар-пегол и конберцепт. Также в настоящее время проходят клинические исследования две новые молекулы – KSI-301 и OPT-302. KSI-301 – антитело нового поколения, биополимерный конъюгат, полученный путем комбинации гуманизированного моноклонального анти-VEGF-антитела и полимера на основе фосфорилина. KSI-301 специально разработан для продления активности анти-VEGF. OPT-302 является ингибитором VEGF-C/D изоформ, который в дальнейшем планируется применять в терапии экссудативной возрастной макулярной дегенерации. Основные анти-VEGF-препараты и их средство к изоформам VEGF представлены на *рисунке 2*.

### Глюкокортикостероиды при диабетическом макулярном отеке

В качестве альтернативы анти-VEGF-препаратам возможно интравитреальное введение глюкокортикостероида в виде импланта дексаметазона пациентам с ДМО, резистентным к ингибиторам ангиогенеза и ЛКС, а также больным с высоким кардиоваскулярным риском. В одном из исследований интравитреальных имплантатов дексаметазона (DEX-I)

и триамцинолона ацетонида показатели остроты зрения, толщины и площади макулярного отека при использовании этих препаратов были лучше, чем при проведении ЛКС [30].

### Хирургическое лечение диабетической ретинопатии

До появления метода интравитреальных инъекций ЛКС долгое время была «золотым стандартом» лечения ДМО, с тех пор как впервые были опубликованы результаты международного многоцентрового исследования ETDRS [31]. Для лечения диабетического поражения сетчатки в настоящее время применяются два основных метода ЛКС: панретинальная ЛКС на препролиферативной и пролиферативной стадиях ДР с целью регрессии неоваскуляризации и ЛКС по типу «решетки» при ДМО. В настоящее время наиболее эффективным комбинированным методом лечения ДМО считается сочетание интравитреального введения анти-VEGF-препаратов и проведения ЛКС («модифицированная решетка»).

При HbA1c >10% и наличии препролиферативной или пролиферативной ДР ЛКС служит методом выбора и выполняется до существенного улучшения контроля гликемии, особенно при угрозе потери зрения [2]. После фотокоагуляции ишемизированных участков сетчатки уменьшается зона гипоксии и, следовательно, снижается секреция вазопротрофирующих факторов, которые провоцируют рост новообразованных сосудов. Кроме того, ЛКС способствует образованию хориоретинальных сращений, снижающих риск тракционной отслойки сетчатки.

В течение последних лет проводятся исследования, предлагающие применение анти-VEGF-препаратов как альтернативу ЛКС на пролиферативной стадии ДР. Так, в исследовании CLARITY на основа-

нии показателей остроты зрения было показано, что эффективность анти-VEGF-терапии афлиберцептом превосходила ЛКС через 1 год после лечения [32]. Согласно исследованию Gross J. G. et al., острота зрения в группе ранибизумаба не уступала показателям в группе ЛКС даже через 5 лет после лечения [33]. В исследовании LUCIDATE на фоне терапии ранибизумабом наблюдались более выраженные структурные улучшения сетчатки на ОКТ по сравнению с ЛКС [34]. Тем не менее на сегодняшний момент ЛКС остается методом выбора при лечении ПДР, а вопрос применения анти-VEGF-терапии на этой стадии требует дальнейших исследований.

### Заключение

Таким образом, ДР характеризуется повышенной выработкой VEGF как основного фактора патогенеза. Анти-VEGF-препараты занимают особое положение в лечении ДР и ДМО в дополнение к традиционным методам — контролю гликемии, холестерина, триглицеридов, АД. Наиболее эффективно в настоящее время применение ЛКС как в монотерапии для лечения препролиферативной и пролиферативной стадий ДР, так и в сочетании с интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаба, бролуцизумаба, афлиберцепта) для лечения ДМО. Эти препараты доказали свою безопасность и эффективность в ряде исследований и в настоящее время служат терапией выбора ДМО. Угрожающая потерей зрения ДР может не проявляться никакими симптомами до стадии значительного прогрессирования заболевания. Поэтому крайне важно проводить вторичную профилактику уже имеющейся ДР, которая заключается в лечении больных с непролиферативной и препролиферативной стадиями ДР с помощью метода ЛКС для предупреждения неоваскуляризации сетчатки и предотвращения потери зрения.

### Литература/References

- GBD 2019 Blindness and Visual Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and visual impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to vision 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021;9(2):e144–60. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
- Клинические рекомендации: Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отёк диабетический / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. — 2023. — URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/115\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/115_2) (дата обращения: [12.02.2025]).
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б. 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.
- Wu MY, Yang GT, Lai TT, Li CJ. The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:3420187. doi: 10.1155/2018/3420187.
- Yang J, Liu Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:816400. doi: 10.3389/fendo.2022.816400.
- Mesquita J, Castro-de-Sousa JP, Vaz-Pereira S, Neves A, Passarinha LA, Tomaz CT. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies: Current research and future perspectives. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;39:102–15. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.11.005.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991;34(12):877–90.
- Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, Frank RN. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD006127. doi: 10.1002/14651858.CD006127.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD006127. doi: 10.1002/14651858.CD006127.pub3.
- Rao H, Jalali JA, Johnston TP, Koulou P. Emerging roles of dyslipidemia and hyperglycemia in diabetic retinopathy: Molecular mechanisms and clinical perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:620045. doi: 10.3389/fendo.2021.620045.
- ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233–44. doi: 10.1056/NEJMoa1001288.
- Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22*. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(9):1079–84. doi: 10.1001/archoph.1996.01100140281004.
- Liu L, Yue S, Wu J, Zhang J, Lian J, Teng W et al. Prevalence and risk factors of retinopathy in patients with or without metabolic syndrome: A population-based study in Shenyang. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008855. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008855.
- Spaide RF, Kianciuk JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45–50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.



15. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, Wang YG. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(4):263–74. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70256-6.
16. Patel A; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829–40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
17. Kataoka SY, Lois N, Kawano S, Kataoka Y, Inoue K, Watanabe N. Fenofibrate for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;6(6):CD013318. doi: 10.1002/14651858.CD013318.pub2.
18. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185–222. doi: 10.1159/000458539.
19. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC et al. Guidelines on diabetic eye care: The International Council of Ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology.* 2018;125(10):1608–22. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007.
20. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL et al. Diabetic retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(3):412–18. doi: 10.2337/dc16-2641.
21. Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig.* 2021;12(8):1322–25. doi: 10.1111/jdi.13480.
22. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatfield E, Do DV et al; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2146–51. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.016.
23. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2399–405. doi: 10.2337/dc10-0493.
24. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO et al.; RESTORE study group. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615–25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
25. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al.; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119(4):789–801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
26. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology.* 2015;122(10):2044–52. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017.
27. Wykoff CC, Le RT, Khurana RN, Brown DM, Ou WC, Wang R et al.; ENDURANCE Study Group. Outcomes with as-needed aflibercept and macular laser following the phase III VISTA DME Trial: ENDURANCE 12-month extension study. *Am J Ophthalmol.* 2017;173:56–63. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.029.
28. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2022;238:157–72. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004.
29. Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ann Med.* 2022;54(1):1089–111. doi:10.1080/07853890.2022.2064541.
30. Rittiphaichai T, Mir TA, Li T, Virgili G. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD005656. doi: 10.1002/14651858.CD005656.pub3.
31. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1987;94(7):761–74. doi: 10.1016/s0161-6420(87)33527-4.
32. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J et al.; CLARITY Study Group. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): A multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389(10085):2193–203. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31193-5.
33. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(10):1138–48. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3255.
34. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol.* 2014;157(5):960–70. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.019.

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

**Ушанова Фатима Омариевна** — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati\_2526@mail.ru

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

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

**Измайлова Мария Ярагневна** — 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: mita0098@gmail.com

**Рукопись получена 07.08.2025. Рецензия получена 21.09.2025. Принята к публикации 30.09.2025.**

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

**Fatima O. Ushanova** — C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati\_2526@mail.ru

**Tatiana 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; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

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

**Received: 07.08.2025. Revision Received: 21.09.2025. Accepted: 30.09.2025.**



# Тиреоидит, ассоциированный с COVID-19: есть ли отличия от подострого тиреоидита другой вирусной этиологии?

Трошина Е.А., Анкина В.Д., Мазурина Н.В., Платонова Н.М.

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

Подострый тиреоидит (ПТ; синонимы: гранулематозный тиреоидит, тиреоидит де Кервена, вирусный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит) – патология щитовидной железы воспалительного характера, предположительно вирусной этиологии, длящаяся от одной недели до нескольких месяцев, чаще всего проявляющаяся в разгаре заболевания выраженной болезненностью в области щитовидной железы и лихорадкой, иногда с присоединением симптомов тиреотоксикоза, и имеющая склонность к рецидивированию. Пандемия COVID-19 изменила устоявшиеся представления об эпидемиологии, патогенезе, особенностях клинического течения тиреоидитов, ассоциированных с вирусными инфекциями. Клинические симптомы и лабораторные признаки, которые ранее считались патогномоничными для ПТ (боль в шее, лихорадка, выраженное повышение скорости оседания эритроцитов), больше не могут считаться таковыми. Несмотря на доступность инструментальных и лабораторных методов исследования, в настоящее время возникают определенные сложности в диагностике и дифференциальной диагностике ПТ. Цель данного обзора – обобщение новых данных о диагностике ПТ, его клиническом течении и подходах к ведению пациентов.

**Ключевые слова:** подострый тиреоидит, SARS-CoV-2, COVID-19.

**Для цитирования:** Трошина Е.А., Анкина В.Д., Мазурина Н.В., Платонова Н.М. Тиреоидит, ассоциированный с COVID-19: есть ли отличия от подострого тиреоидита другой вирусной этиологии? FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 71–76. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-09



## Thyroiditis associated with COVID-19: Is there a difference between subacute thyroiditis the other viral etiology?

Troshina E.A., Ankina V.D., Mazurina N.V., Platonova N.M.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Subacute thyroiditis (ST; synonyms: granulomatous thyroiditis, De Kerven's thyroiditis, viral thyroiditis, giant cell thyroiditis) is a inflammatory disease of thyroid gland (TG), presumably viral etiology, lasting from one week to several months, at the height of the disease most often manifested by a pronounced pain in the area of TG and fever, sometimes with attachment of symptoms of thyrotoxicosis; having a tendency to recurrence. The COVID-19 pandemic has changed established perceptions about epidemiology, pathogenesis, clinical characteristics of thyroid infections associated with viral infections. Clinical symptoms and laboratory signs that were previously considered pathognomic for ST (neck pain, fever, pronounced increase in erythrocyte sedimentation rate) can no longer be considered as such. Despite the availability of instrumental and laboratory methods of investigation, there are currently some difficulties in the diagnosis and differential diagnosis of ST. Thus, the objective of this review is to synthesize new data on the diagnosis of ST, its clinical course and approaches to patient management.

**Key words:** subacute thyroiditis, SARS-CoV-2, COVID-19.

**For citation:** Troshina E.A., Ankina V.D., Mazurina N.V., Platonova N.M. Thyroiditis associated with COVID-19: Is there a difference between subacute thyroiditis the other viral etiology? FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 71–76. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-09

### Методология поиска источников

Обзор литературы проводился с использованием ключевых слов subacute thyroiditis, HLA, recurrence, SARS-CoV-2, COVID-19 в базах данных PubMed и Google Scholar. Дополнительные ссылки выявлены путем ручного просмотра библиографий и цитирования в выбранных статьях. Изучались статьи, написанные на английском и русском языках. Последний поиск литературы осуществлялся 13 ноября 2024 г.

По прошествии 2 лет в результате поиска с использованием вышеуказанных ключевых слов в базе данных PubMed можно найти более 256 статей.

### Введение

В роли фактора, инициирующего развитие подострого тиреоидита (ПТ; синонимы: гранулематозный тиреоидит, тиреоидит де Кервена, вирусный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит) у генетически пред-

расположенных людей, выступает предшествующая вирусная инфекция, перенесенная примерно за 2–6 нед. до появления клинических признаков заболевания. К типам вирусов, ассоциированным с возникновением ПТ, относятся вирусы Коксаки, ЕСНО-вирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, паротита и краснухи, парвовирус В19, ортомиксовирус, ВИЧ, вирус Эпштейна – Барр, вирусы гепатита Е, кори, вирус денге, действие которых опосредовано различными механизмами повреждения щитовидной железы, в том числе избыточным иммунным ответом, иммунодефицитом, обусловленным инфекцией, или прямым повреждением клеток [1].

Пандемия COVID-19 продемонстрировала, что SARS-CoV-2 также может выступать в роли этиологического фактора ПТ. С момента начала пандемии COVID-19 было описано множество случаев ПТ, непосредственно связанных именно с этим возбудителем. В то же время накопились данные о возникновении других вариантов поражения щитовидной железы на фоне новой коронавирусной инфекции: атипичный тиреоидит, безболевого тиреоидит. Ретроспективный анализ позволяет также выделить изменения, выявленные при лабораторном обследовании, которые соответствуют синдрому эутиреоидной патологии.

После пандемии COVID-19 диагностические критерии рассматриваемого в этом обзоре заболевания требуют пересмотра, поскольку ПТ и аутоиммунные заболевания щитовидной железы, индуцированные прямым или косвенным воздействием вируса, отличались по своему клиническому течению от классических вариантов. Можно говорить о том, SARS-CoV-2 стал фактором, вызвавшим патоморфоз ПТ [2].

### Клинические проявления подострого тиреоидита

Классическими жалобами пациентов с ПТ всегда являлись боль в передней области шеи, как правило, иррадиирующая в челюсть, ухо и верхнее средостение, лихорадка, усиливающаяся в вечерние часы, а также общая слабость, утомляемость и мышечные боли. У многих больных наблюдались клинические проявления тиреотоксикоза, обычно легкой или средней степени тяжести. Описанные выше симптомы считаются типичными для первой, тиреотоксической фазы ПТ. Деструктивный тиреотоксикоз при ПТ возникает вследствие разрушения фолликулов щитовидной железы и высвобождения ее гормонов в кровоток. Типичное течение ПТ включает также вторую фазу, когда боль и лихорадка проходят, и третью, сопровождающуюся транзиторным гипотиреозом.

Основной тенденцией, определившей изменение клинической картины ПТ, стало значительное увеличение доли безболевого тиреоидита. По данным Stasiak M. et al., до начала пандемии COVID-19 частота случаев безболевого тиреоидита составляла 6,25% [2]. Во время же пандемии среди госпитализированных

по поводу новой коронавирусной инфекции пациентов, у которых тем или иным образом было диагностировано поражение щитовидной железы, эту форму тиреоидита имели уже около 30% человек. Таким образом, боль в шее – симптом, который ранее считался ключевым диагностическим критерием ПТ, присутствовала далеко не всегда.

Ранее считалось, что при ПТ не определяются аутоантитела к антигенам щитовидной железы. Результаты исследований, проведенных за последние 10 лет, показывают, что повышенные уровни антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) встречаются у 15%, антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) – у 30% пациентов, антител к рецептору тиреотропина (АТ-рТТГ) – в 6% случаев. По некоторым данным, в первой фазе заболевания повышение АТ-ТГ определяется в 52% случаев – гораздо чаще, чем АТ-ТПО (15%). Результаты метаанализа исследований, посвященных ПТ, развившемуся после COVID-19, также подтверждают, что частота повышения уровня АТ-ТГ у пациентов с тиреоидитом Де Кервена существенно выше, чем в общей популяции (22,8%), тогда как распространенность увеличения АТ-ТПО сопоставима с частотой их носительства в общей популяции (12,2%).

Ультразвуковая картина ПТ характеризуется наличием в щитовидной железе гипоехогенных зон с размытыми краями, плохо васкуляризированных при цветном доплеровском картировании. В случае ПТ изменения могут затрагивать обе доли щитовидной железы или только одну, при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) в динамике часто можно наблюдать миграцию воспалительных очагов из одной доли в другую. Интересно, что характер и степень поражения щитовидной железы, отмечаемые при УЗИ, определенным образом зависят от генетических факторов [2].

### Тиреоидит, индуцированный COVID-19

Появление COVID-19 не повлияло значимо на количество диагностированных случаев ПТ, но изменило характер распределения пиков заболеваемости в течение года [3]. Следует учитывать, что именно пандемия новой коронавирусной инфекции позволила зафиксировать новые тенденции в течении тиреоидита де Кервена [4]. Уже в июле 2020 г. онлайн было опубликовано исследование, посвященное оценке тиреоидной функции при COVID-19 и дифференциальной диагностике между ПТ и синдромом эутиреоидной патологии. В целом для пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, был характерен более низкий уровень ТТГ, значимо отличавшийся от уровня этого гормона в рамках синдрома эутиреоидной патологии.

Авторы сравнили когорты пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии в 2019 (до начала пандемии) и в 2020 гг. (госпитализация в связи с тяжелым течением



COVID-19). В когорте госпитализированных в 2020 г. тиреотоксикоз по данным лабораторных исследований был выявлен в 15%, в то время как в группе больных, поступивших в стационар в 2019 г., — только в 1% случаев. Среди пациентов с лабораторными признаками тиреотоксикоза у 75% при УЗИ щитовидной железы определялось диффузное снижение эхогенности или гипоехогенные зоны. Характерно, что никто из пациентов не жаловался на боли в области шеи.

Впервые случай ПТ, вызванного COVID-19, был задокументирован в мае 2020 г.: через 15 дней после подтверждения малосимптомной новой коронавирусной инфекции у 18-летней женщины появились первичные симптомы ПТ, схожие с симптомами самого COVID-19, и включали субфебрильную лихорадку с болью в шее, усталостью и учащенным сердцебиением. Также у пациентки имелись характерные для ПТ лабораторные особенности: повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), возрастание уровня С-реактивного белка (СРБ), тиреотоксикоз. Через несколько дней после начала терапии глюкокортикоидами (ГК) отмечалась положительная динамика. Помимо этого, группа итальянских исследователей провела ретроспективное исследование с января 2016 по декабрь 2020 года, в котором приняли участие 312 человек, с целью изучения влияния COVID-19 на частоту возникновения и тяжесть течения ПТ. Оказалось, что в 2020 г. у пациентов с ПТ выявлялись более высокие уровни тироксина (Т4), СРБ и тиреоглобулина, чем в предыдущие 4 года (2016–2019) [3].

В дальнейшем появились данные, показывающие, что по сравнению с классическим течением ПТ, когда симптомы появляются спустя 2–4 нед. после перенесенной ОРВИ, при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, клинические проявления тиреоидита возникали гораздо раньше или даже одновременно с симптомами COVID-19. Так, Ippolito S. et al. описали случай развития ПТ всего через 5 дней после положительного результата мазка на SARS-CoV-2, что ранее не было описано применительно к другим провоцирующим вирусным инфекциям [5]. По результатам систематического обзора, выполненного Meftah E. et al., время от начала COVID-19 до момента появления симптомов ПТ составляло в среднем 28 дней (при этом были описаны как случаи одномоментного начала заболеваний, так и эпизод развития ПТ спустя 168 дней от момента диагностики новой коронавирусной инфекции) [6].

Сложности верификации ПТ, ассоциированного с SARS-CoV-2, возникают также при бессимптомном течении COVID-19. San Juan M. D.J. et al. первыми сообщили о случае одновременного сочетания клинически явного ПТ и клинически бессимптомного COVID-19 и указали на необходимость экспресс-тестирования, позволяющего выявлять бессимптомные

случаи заражения SARS-CoV-2 [7]. Помимо этого, описаны случаи, когда ПТ был единственным проявлением COVID-19 [7, 8].

Данные уже упоминавшегося систематического обзора Meftah E. et al. свидетельствуют о том, что, как и при классическом варианте заболевания, наиболее частыми симптомами COVID-19-ассоциированного ПТ остаются боль в шее (69%) и лихорадка (54%) [6]. Значительная доля безболевого форм тиреоидита, диагностированных на фоне пандемии COVID-19, сделала очевидной новую особенность течения ПТ. В настоящее время эта тенденция наблюдается при инициации ПТ любыми другими вирусными триггерами [5, 9, 10].

Отсутствие жалоб на боли в области шеи при ПТ может наблюдаться у следующих категорий пациентов:

- больных COVID-19, получающих лечение анальгетиками или нестероидными противовоспалительными препаратами, а также ГК. Ippolito S. et al. первыми описали подобный случай, в котором на 5-е сутки после постановки диагноза COVID-19 у пациента развились симптомы тиреотоксикоза, включая сердцебиение, бессонницу и возбуждение, которые были единственными клиническими симптомами ПТ [5];
- пациентов отделения интенсивной терапии, которые обычно не могут сообщать о каких-либо симптомах из-за тяжести общего состояния и лечения [9];
- пациентов, у которых ПТ действительно протекает безболезненно [11, 12].

В качестве возможного объяснения безболевого течения ПТ было сформулировано предположение о сниженной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации щитовидной железы в результате лимфопении у пациентов с COVID-19, что сопровождается меньшим изменением объема органа и отсутствием напряжения его капсулы [12].

С учетом возможности нетипичных клинических симптомов ПТ, ассоциированного с COVID-19, при проведении его диагностики возрастает ценность УЗИ щитовидной железы. Meftah E. et al. указывают на то, что во всех описанных случаях ультразвуковая картина ПТ у пациентов, госпитализированных из-за COVID-19, характеризовалась классическими признаками: наличием двусторонних или односторонних, локализованных или мультифокальных, гипоехогенных областей без четких контуров [6].

Лабораторная картина ПТ в случае инфекции, вызванной SARS-CoV-2, не отличается от таковой при классическом варианте ПТ: у всех пациентов наблюдается повышение по крайней мере одного из показателей — СОЭ или СРБ. Среднее значение СОЭ у таких больных, по данным Meftah E. et al., составило 65,87 мм/ч [6].

Что касается серологической оценки в случае ПТ, ассоциированного с COVID-19, то здесь регистрирова-

лись случаи транзиторного повышения АТ-ТПО, АТ-ТГ и АТ-рТТГ, что, вероятно, обусловлено иммунологической гиперактивностью при COVID-19 [13, 14].

При ПТ у пациентов с COVID-19 без предшествующих заболеваний наличие тахикардии, ее ухудшение или возникновение нарушений сердечного ритма в виде фибрилляций предсердий были отмечены как типичные симптомы, обусловленные влиянием как тиреотоксикоза, так и «цитокинового шторма» на функцию сердца [15].

По литературным данным, у 10% пациентов с ПТ, индуцированным SARS-CoV-2, может развиваться стойкий гипотиреоз [14]. Предпочтительным методом лечения ПТ, вызванного COVID-19, служит применение ГК [16, 17]. При подозрении на безболевой ПТ требуется дифференциальная диагностика с аутоиммунным тиреоидитом [18], который, как правило, связан с повышением концентрации АТ-ТПО и нормальным СОЭ. Так или иначе, убедительным остается тот факт, что частота безболезненного ПТ у SARS-CoV-2-положительных пациентов значительно выше, чем при корреляции ПТ с другими вирусными триггерами [6].

Индукция ПТ при коронавирусной инфекции может быть обусловлена как разрушением щитовидной железы под влиянием SARS-CoV-2 вследствие прямого вирусного повреждения органа через трансмембранную сериновую протеазу 2 и рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на поверхности фолликулярных клеток [19], так и косвенным механизмом, опосредованным реакциями иммунной системы в виде «цитокинового шторма» и действием лекарств, назначаемых при COVID-19 [14, 20]. При этом повышенное сродство SARS-CoV-2 к щитовидной железе может стимулировать развитие нескольких потенциальных форм тиреоидита, но наиболее распространенным вариантом, связанным с новой коронавирусной инфекцией, является именно ПТ.

Также необходимо учитывать, что COVID-19, как и любая другая предшествующая вирусная инфекция, считается триггерным фактором развития ПТ прежде всего для генетически предрасположенных к нему людей, т.е. с наличием аллелей HLA-B\*35 и/или HLA-C\*04:01 [21].

Именно пандемия COVID-19 придала дополнительный импульс исследованиям, направленным на оценку корреляции аллелей HLA и течения ПТ. Korkmaz F. N. et al. провели крупное ретроспективное исследование, посвященное определению аллелей HLA, которые могут предрасполагать пациента к ПТ после COVID-19 и, наоборот, к COVID-19 после ПТ. В результате был сделан вывод, что развитие ПТ после перенесенной COVID-19 детерминировано носительством HLA-DRB1\*13:02 и HLA-DRB1\*13:03, а развитие коронавирусной инфекции после перенесенного ПТ - HLA-B\*35:03, HLA-DRB1\*12:01 и HLA-DRB1\*14:01 [22].

## Тиреоидит после вакцинации от SARS-CoV-2

Вакцинация против COVID-19, несмотря на значительный вклад в преодоление пандемии, в то же время стала и новым триггерным фактором развития тиреоидной патологии. О возникновении ПТ после вакцинации от SARS-CoV-2 сообщалось уже в 2021 г.: клинически он проявлялся болью в шее, недомоганием и преходящим тиреотоксикозом [23].

Кроме ПТ, в число заболеваний щитовидной железы, связанных с вакцинацией против COVID-19, вошел аутоиммунный тиреотоксикоз (болезнь Грейвса), в том числе в сочетании эндокринной офтальмопатией [24]. В течение 2 лет было опубликовано несколько статей (в основном небольших серий наблюдений) о случаях аутоиммунного тиреотоксикоза с повышением уровня АТ-рТТГ, возникшего после вакцинации от SARS-CoV-2 [24, 25]. По данным систематического обзора, опубликованного в 2022 г., описано 60 случаев болезни Грейвса после вакцинации, в том числе 48 эпизодов впервые манифестировавшего заболевания и 12 рецидивов [26]. Медиана продолжительности периода от момента вакцинации до момента возникновения тиреотоксикоза составила 17 дней. Во всех описанных случаях развития эндокринной офтальмопатии, ассоциированной с вакцинацией, у пациентов ранее уже были диагностированы аутоиммунные заболевания щитовидной железы — болезнь Грейвса или аутоиммунный тиреоидит.

К возможным патофизиологическим механизмам развития заболеваний щитовидной железы после вакцинации от SARS-CoV-2 относят молекулярную мимикрию и аутоиммунный воспалительный синдром, индуцированный адьювантом (ASIA) [26]. Молекулярная мимикрия подразумевает сходство или гомологичность некоторых протеинов SARS-CoV-2 и протеинов человека. Такое сходство может стать причиной перекрестных иммунных реакций. Проведенные исследования продемонстрировали, что антитела к компонентам SARS-CoV-2 взаимодействуют с антигенами тканей человека, включая желудочно-кишечный тракт, щитовидную железу и нервную ткань [26]. Критерием ASIA служит возникновение заболевания у здорового индивида после вакцинации с появлением органоспецифических антител. В качестве веществ, способных индуцировать аутоиммунные реакции, рассматриваются содержащиеся в вакцине конъюгаты полиэтиленгликоля с липидами.

Отметим, что роль HLA-антигенов и в этом случае остается значимой [27]. В 2022 г. Sahin Tekin M. et al. выполнили исследование, целью которого было изучение генотипов HLA в случаях ПТ, ассоциированных с вакцинацией против COVID-19. В нем впервые установлено, что в развитии ассоциированных с вакциной случаев ПТ ключевую роль играет гаплотип A\*11-B\*35-C\*04, включающий все три локуса генов МНС класса I (он связан с 8-кратным увеличением риска ПТ), а также отдельно определяемый

аллель HLA-A\*11. В то же время аллели HLA-B\*35 и HLA-C\*04 чаще обнаруживаются в когорте пациентов с ПТ, не связанным с вакцинацией [28].

По результатам аналогичного исследования Şendur SN. и др. было отмечено, что частоты аллелей HLA-B\*35 и HLA-C\*04 были значительно выше в когорте пациентов с ПТ, вызванным вакциной SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой (HLA-B\*35: 93 против 40%,  $p < 0,001$ ; HLA-C\*04: 93 против 43%,  $p < 0,001$  соответственно). Интересен и тот факт, что гомозиготность по аллелям HLA-B\*35 и HLA-C\*04 в случае ПТ определяет более тяжелый тиреотоксикоз и более выраженный воспалительный процесс [29].

Приведенные данные подтверждают Stasiak M. et al. в публикации, посвященной роли галотипов в развитии ПТ, ассоциированного с вакцинацией. При этом важным является наличие у пациента и других аллелей, таких как HLA-A\*03:01, -DQA1:01, DQB1\*05:01. Все это согласуется с гипотезой развития ASIA, поскольку иммунные реакции, связанные с данным заболеванием, напрямую зависят от генетической предрасположенности на основе HLA [30].

Таким образом, анализ случаев ПТ, возникших вследствие COVID-19 и вакцинации против этой инфекции, позволяет выделить следующие его особенности: развитие клинической картины практически одновременно с клиническими проявлениями вирусного заболевания, неклассическое течение без четких стадий гипер- и гипотиреоза и, главное, повышение доли безболевого варианта течения ПТ [20].

## Заключение

По данным Всемирной организации здравоохранения, с 2020 г. в мире было зарегистрировано 772 миллиона случаев заболевания COVID-19, причем в 15% у пациентов отмечалось нарушение функции щитовидной железы, преимущественно в рамках синдрома эутиреоидной патологии [25]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что SARS-CoV-2 безусловно относится в категории вирусных триггерных факторов ПТ. Анализ случаев ПТ, возникших вследствие COVID-19 и вакцинации против этой инфекции, позволяет выделить ряд его отличий от классического варианта ПТ, вызванного другими вирусами: развитие клинической картины практически одновременно с симптомами вирусного заболевания, неклассическое течение без четких стадий гипертиреоза и гипотиреоза, высокая доля безболевого варианта течения ПТ – до 60%. В связи с этим высокую ценность в диагностике заболевания приобретает УЗИ щитовидной железы, поскольку оно позволяет верифицировать ПТ и дифференцировать его от других заболеваний этого органа. Вышеописанные особенности ПТ позволяют сделать вывод об изменении его клинического течения и определяют необходимость изменения диагностических подходов. Новые случаи инфекции, вызванной SARS-CoV-2, продолжают регистрироваться по всему миру, при этом отмечается ее эволюция, что может существенно отразиться в будущем на течении ассоциированных с ней нарушений функции щитовидной железы.

## Литература/References

1. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Ким И.В., Сеньюшкина Е.С., Глибка А.А. с соавт. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)». Проблемы эндокринологии. 2021;67(2):57–83. doi: 10.14341/probl12747.
2. Stasiak M, Lewinski A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1027–39. doi: 10.1007/s11154-021-09648-y.
3. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgro D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7):dgaa276. doi: 10.1210/clinem/dgaa276.
4. Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The association of subacute thyroiditis with COVID-19: A systematic review. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(7):1515–27. doi: 10.1007/s42399-021-00912-5.
5. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: A potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1171–72. doi: 10.1007/s40618-020-01312-7.
6. Meftah E, Rahmati R, Zari Meidani F, Khodadadi S, Chitzan-Zadeh K, Esfahanian F, Afshar S. Subacute thyroiditis following COVID-19: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1126637. doi: 10.3389/fendo.2023.1126637.
7. San Juan MDJ, Florencio MQV, Joven MH. Subacute thyroiditis in a patient with coronavirus disease 2019. *AACE Clin Case Rep.* 2020;6(6):361–64. doi: 10.4158/ACCR-2020-0524.
8. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frassetto G, Gulloet D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-CoV-2: An endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens).* 2020;20(1):219–21. doi: 10.1007/s42000-020-00230-w.
9. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabet Endocrinol.* 2020;8(9):739–41. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7.
10. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):381–87. doi: 10.1530/EJE-20-0335.
11. Dolkar T, Jitidhar F, Patel MJ, Hamad AM, Salaudhin F, Shiferaw-Deribe Z et al. Painless subacute thyroiditis in a patient with acute COVID-19 infection: A transient event. *Cureus.* 2022;14(7):e26924. doi: 10.7759/cureus.26924.
12. Mondal S, DasGupta R, Lodh M, Ganguly A. Subacute thyroiditis following recovery from COVID-19 infection: Novel clinical findings from an Eastern Indian cohort. *Postgraduate Med J.* 2023;99(1172):558–65. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-141429.
13. Trimboli P, Cappelli C, Croce L, Scappaticcio L, Chiovato L, Rotondi M. COVID-19-associated subacute thyroiditis: Evidence-based data from a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:707726. doi: 10.3389/fendo.2021.707726.
14. Popescu M, Ghemigian A, Vasile CM, Costache A, Carsote M, Ghenea AE. The new entity of subacute thyroiditis amid the COVID-19 pandemic: From infection to vaccine. *Diagnostics.* 2022;12(4):960. doi: 10.3390/diagnostics12040960.
15. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 infection and cardiovascular disease: COVID-19 heart. *Heart Lung Circ.* 2020;29(7):973–87. doi: 10.1016/j.hlc.2020.05.101.
16. Viola N, Brancatella A, Sgro D, Santini F, Latrofa F. Clinical, biochemical features and functional outcome of patients with SARS-CoV-2-related subacute thyroiditis: A review. *Endocrine.* 2023;79(3):448–54. doi: 10.1007/s12020-022-03247-w.
17. Ray I, D'Souza B, Sarker P, Agarwal P. Management of subacute thyroiditis – a systematic review of current treatment protocols. *Int J Gen Med.* 2022;15:6425–39. doi: 10.2147/IJGM.S366784.
18. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: An update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):803–15. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z.
19. Poma A, Bonuccelli D, Giannini R, Macerola E, Vignali P, Ugolini C et al. COVID-19 autopsy cases: Detection of virus in endocrine tissues. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(1):209–14. doi: 10.1007/s40618-021-01628-y.
20. Turkmen Sariyildiz G, Cicek C, Arslan AI, Demir ME. COVID-19 and COVID-19 vaccines-related subacute thyroiditis: Analysis of a case series. *Anatolian Curr Med J.* 2022;4(2):138–45. doi: 10.38053/acmj.1061185.
21. Stasiak M, Tymoniuk B, Michalak R, Stasiak B, Kowalski ML, Lewinski A. Subacute thyroiditis is associated with HLA-B\*18:01, –DRB1\*01 and –C\*04:01 – the significance of the new molecular background. *J Clin Med.* 2020;9(2):534. doi: 10.3390/jcm9020534.
22. Korkmaz FN, Gokcay Canpolat A, Dalva K, Sahin M, Corapcioglu D, Demir O. Common human leucocyte antigen associated with the development of subacute thyroiditis and COVID-19. *Hum Immunol.* 2024;85(4):110834. doi: 10.1016/j.humimm.2024.110834.
23. Yorulmaz G, Sahin Tekin M. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(7):1341–47. doi: 10.1007/s40618-022-01767-w.
24. Lampropoulou E, Benz C, Kahaly GJ, Fuhrer D. Thyroid inflammation and immunity



- during the COVID-19 pandemic: A comprehensive review and case study. *Horm Metab Res.* 2024;56(2):111–17. doi: 10.1055/a-2222-6300.
25. Lui DTW, Lee CH, Woo YC, Hung IFN, Lam KSL. Thyroid dysfunction in COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2024;20(6):336–48. doi: 10.1038/s41574-023-00946-w.
  26. Patrizio A, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Mazzi V et al. Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: A systematic review. *Vaccines (Basel).* 2022;10(9):1445. doi: 10.3390/vaccines10091445.
  27. Lanzo N, Patera B, Fazzino GFM, Gallo D, Lai A, Piantanida E et al. The old and the new in subacute thyroiditis: An integrative review. *Endocrines.* 2022;3(3):391–410. doi: 10.3390/endocrines3030031.
  28. Sahin Tekin M, Yorulmaz G, Yantir E, Gunduz E, Colak E. A Novel finding of an HLA Allele's and a haplotype's relationship with SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis. *Vaccines (Basel).* 2022;10(12):1986. doi: 10.3390/vaccines10121986.
  29. Sendur SN, Ozmen F, Oguz SH, Iremli BG, Malkan UY, Gurlek A et al. Association of human leukocyte antigen genotypes with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine-induced subacute thyroiditis. *Thyroid.* 2022;32(6):640–47. doi: 10.1089/thy.2022.0010.
  30. Stasiak M, Zawadzka-Starczewska K, Lewinski A. Significance of HLA haplotypes in two patients with subacute thyroiditis triggered by mRNA-based COVID-19 vaccine. *Vaccines (Basel).* 2022;10(2):280. doi: 10.3390/vaccines10020280.

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

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы, как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики» (НИР № 123021300097-0).

**Трошина Екатерина Анатольевна** — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, директор Института клинической эндокринологии, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN-код: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

**\*Анкина Влада Денисовна** — клинический ординатор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-8733-3710; e-mail: vlada.ankina@mai.ru

**Мазурина Наталья Валентиновна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-8077-9381; Researcher ID: S-2312-2016; eLibrary SPIN-код: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

**Платонова Надежда Михайловна** — д.м.н., заведующая отделом терапевтической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6388-1544; e-mail: platonova.nadezhda@endocrincentr.ru

\*Автор, ответственный за переписку: vlada.ankina@mai.ru

**Рукопись получена** 08.07.2025. **Рецензия получена** 28.08.2025. **Принята к публикации** 20.09.2025.

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

**Sources of funding.** This work was carried out within the framework of the State Contract “Hormonal-metabolic and molecular-cellular characteristics of thyroid diseases as a basis for the development of innovative methods of diagnosis, treatment, and prevention” (Research Project No. 123021300097-0).

**Ekaterina A. Troshina** — D. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre, Russia, Moscow. ORCID: 0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN code: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

**\*Vlada A. Denisovna** — Clinical Resident at Endocrinology Research Centre, Russia, Moscow. ORCID: 0000-0001-8733-3710, e-mail: vlada.ankina@mai.ru

**Natalia V. Mazurina** — D. Sci. (Med.), Senior Researcher at Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Research Centre, Russia, Moscow. ORCID: 0000-0001-8077-9381; Researcher ID: S-2312-2016; eLibrary SPIN code: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

**Nadezhda M. Platonova** — D. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, Scientific Research Center, Endocrinology Research Centre, Russia, Moscow. ORCID: 0000-0001-6388-1544; e-mail: platonova.nadezhda@endocrincentr.ru

\*Corresponding author: vlada.ankina@mai.ru

**Received:** 08.07.2025. **Revision Received:** 28.08.2025. **Accepted:** 20.09.2025.



# Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения: от патогенеза к превентивной терапии и будущим стратегиям

Демидова Т.Ю.<sup>1</sup>, Белолипецкий Я.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), г. Москва

<sup>2</sup>АО «Нижфарм», г. Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и когнитивные нарушения (КН), включая деменцию, представляют собой глобальные медико-социальные проблемы, патогенетически тесно связанные и формирующие порочный круг. Несмотря на понимание их общих механизмов, традиционный подход к терапии СД2, ориентированный лишь на контроль гликемии, оказывается недостаточным для профилактики когнитивного снижения.

**Цель.** Обобщить современные представления о патогенетической связи между СД2 и КН и обосновать необходимость перехода к новой парадигме превентивной патогенетически направленной терапии, нацеленной на сохранение когнитивного здоровья.

**Материал и методы.** Проведен анализ современных эпидемиологических, наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, а также систематических обзоров и метаанализов, посвященных изучению взаимосвязи СД2, кардиометаболических факторов риска и КН, а также оценке потенциальных нейропротективных свойств отдельных классов сахароснижающих препаратов.

**Результаты.** Показана ключевая роль комплексного управления факторам риска кардиометаболическими нарушениями (контроль артериального давления, дислипидемии, инсулинорезистентности) и субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа сонных артерий) в профилактике КН. Обоснована перспективность применения препаратов с плеiotропной активностью, таких как пиоглитазон и алоглиптин, которые воздействуют на общие патогенетические звенья СД2 и нейродегенерации (инсулинорезистентность мозга, нейровоспаление, атеросклероз). Приведены доказательства их способности снижать риск деменции, повторного инсульта и прогрессирования атеросклероза. Особое внимание уделено преимуществам ранней комбинированной терапии, в частности фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона, обеспечивающей мощный гликемический контроль с минимальным риском гипогликемии и комплексное воздействие на множественные дефекты СД2.

**Заключение.** Реализация интегративной, превентивной стратегии, включающей агрессивный контроль кардиометаболических факторов риска, ранний скрининг КН и целенаправленное назначение патогенетически обоснованной сахароснижающей терапии с нейропротективным потенциалом, является необходимым условием для снижения риска когнитивных нарушений и деменции у пациентов с СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, когнитивные нарушения, деменция, нейропротекция, болезнь Альцгеймера, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, тиазолидиндионы, пиоглитазон, превентивная терапия, фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов.



**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Белолипецкий Я.А. Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения: от патогенеза к превентивной терапии и будущим стратегиям. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 77–93. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-10

## Type 2 diabetes and cognitive impairment: From pathogenesis to preventive therapy and future strategies

Demidova T.Yu.<sup>1</sup>, Belolipetskiy Ya.A.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Nizhpharm JSC, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cognitive impairment (CI), including dementia, are global medico-social problems that are pathogenetically closely linked and form a vicious cycle. Despite an understanding of the shared mechanisms, the traditional approach focused solely on glycemic control proves insufficient for preventing cognitive decline.

**The aim:** to summarize current insights into the pathogenetic relationship between T2DM and CI and to substantiate the need for a shift towards a new paradigm of preventive, pathogenetically targeted therapy aimed at preserving cognitive health.

**Material and methods.** An analysis of modern epidemiological, observational, and randomized clinical trials, as well as systematic reviews and meta-analyses, dedicated to studying the relationship between T2DM, cardiometabolic risk factors, and CI, and assessing the potential neuroprotective properties of specific classes of glucose-lowering drugs was conducted.

**Results.** The key role of comprehensive management of cardiometabolic risk factors (blood pressure control, dyslipidemia, insulin resistance) and subclinical atherosclerosis (carotid intima-media thickness) in CI prevention is demonstrated. The promise of using drugs with pleiotropic activity, such as pioglitazone (thiazolidinedione) and alogliptin (DPP-4 inhibitor), which target common pathogenetic links of T2DM and neurodegeneration (cerebral insulin resistance, neuroinflammation, atherosclerosis), is substantiated. Evidence of their ability to reduce the risk of dementia, recurrent stroke, and atherosclerosis progression is presented. Particular attention is paid to the benefits of

early combination therapy, specifically the fixed-dose combination of alogliptin and pioglitazone, which provides powerful glycemic control with a minimal risk of hypoglycemia and a comprehensive impact on multiple defects of T2DM.

**Conclusion.** The implementation of an integrative, preventive strategy, including aggressive control of cardiometabolic risk factors, early screening for CI, and targeted prescription of pathogenetically justified glucose-lowering therapy with neuroprotective potential, is a necessary condition for reducing the risk of cognitive impairment and dementia in patients with T2DM.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment, dementia, neuroprotection, Alzheimer's disease, DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, thiazolidinediones, pioglitazone, preventive therapy, fixed-dose combination.

**For citation:** Demidova T.Yu., Belolipetskiy Ya.A. Type 2 diabetes and cognitive impairment: From pathogenesis to preventive therapy and future strategies. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 77–93. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-10

## Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и когнитивные нарушения (КН), включая деменцию, — две глобальные медико-социальные проблемы, часто встречающиеся у лиц пожилого возраста в сочетании друг с другом. Распространенность обоих состояний продолжает неуклонно расти во всем мире, создавая значительное бремя для систем здравоохранения. Многочисленные эпидемиологические данные убедительно свидетельствуют, что СД2 выступает значимым независимым фактором риска развития как умеренных когнитивных расстройств, так и деменции, увеличивая ее вероятность приблизительно на 50–100% [1].

Связь между СД2 и когнитивной дисфункцией является сложной и многогранной. Когнитивный дефицит у пациентов с диабетом может варьироваться от незначительных нарушений, выявляемых только при нейропсихологическом тестировании, до тяжелой деменции, нарушающей повседневную деятельность [1]. При этом между данными состояниями существует двунаправленная взаимосвязь: с одной стороны, диабет способствует повреждению головного мозга и когнитивному снижению, с другой — КН затрудняют способность пациента к эффективному самоконтролю диабета, что ведет к ухудшению гликемического контроля и повышает риск осложнений. Таким образом, происходит формирование порочного патогенетического круга [1, 2].

Современные исследования показывают, что негативное воздействие диабета на когнитивную функцию проявляется не только на стадии клинической деменции. Существенное влияние метаболических нарушений на когнитивную сферу можно выявить уже в фазе умеренного когнитивного снижения, не достигающего деменции (недементные когнитивные нарушения, Cognitive Impairment-No Dementia, CIND). При этом ключевым фактором риска является не просто наличие диабета, а плохой гликемический контроль. Так, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)  $\geq 7,5\%$  ассоциирован с двукратным увеличением вероятности развития CIND и трехкратным возрастанием риска прогрессирования CIND в деменцию [2]. Это указывает на то, что именно степень и длительность гипергликемии, а не сам диагноз служат критическими детерминантами когнитивного ухудшения.

Патогенез диабетической энцефалопатии и сопутствующих КН носит многокомпонентный характер.

В него вовлечены инсулинорезистентность (ИР) головного мозга, нарушение сигнальных путей инсулина в синапсах гиппокампа, дисфункция митохондрий, окислительный стресс и хроническое системное воспаление. Большое значение имеют и сосудистые осложнения диабета. Показано, что наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД2 удваивает риск как КН, так и деменции, тогда как изолированный СД2 или ССЗ несут хотя и повышенный, но значительно меньший риск, нежели их сочетание [1]. Важный вклад в формирование когнитивных расстройств вносят цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), в том числе инсульт и патология мелких сосудов. Хроническое системное воспаление и окислительный стресс, маркером которых является С-реактивный белок, выступают в роли важных модифицируемых факторов риска развития когнитивной дисфункции, усиливающими негативное влияние диабета на когнитивную сферу.

Несмотря на понимание основополагающих патофизиологических механизмов, изученную связь между траекторией развития когнитивного дефицита, тяжестью и продолжительностью СД2, широким распространением сопутствующих ССЗ и спектром общих кардиометаболических и цереброваскулярных факторов риска, существующие терапевтические стратегии при сочетании диабета с когнитивными расстройствами в значительной степени носят симптоматический характер, что усугубляется инерционным подходом к лечению пациентов в реальной клинической практике. Кроме того, избыточное снижение гликемии также пока не продемонстрировало дополнительной выгоды со стороны профилактики когнитивного дефицита. Данные крупных клинических испытаний, таких как ACCORD-MIND, не подтвердили значимого положительного влияния интенсивного гликемического контроля (длительное снижение концентрации HbA1c  $< 6,0\%$  по сравнению с уровнем 7,0–7,9%) на когнитивные функции, хотя он и замедлял атрофию головного мозга [1]. Это подчеркивает необходимость поиска и глубокого изучения новых, патогенетически ориентированных методов лечения. Перспективным направлением в этой области остается изучение различных групп сахароснижающих препаратов (ССП): инсулиносенситайзеров — тиазолидиндионов (пиоглитазон); средств инкретинного действия — ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), включая новые пероральные арГПП-1





**Рисунок 1.** Патофизиологическая связь между артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера. Адаптировано из [2]

(глипроны), новых двойных и тройных агонистов-антагонистов инкретиновых рецепторов (тирзепатид, сурводутид, маритид, ретатрутид и др.); аналогов амилаина (кагрилинтид, в том числе в составе комбинации с семаглутидом); аналогов фактора роста фибробластов-21 (FGF21); ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2); митохондриальных антиоксидантов (имеглимин), активаторов глюкокиназы (дорзаглиатин) и др. Ряд из вышеперечисленных препаратов уже продемонстрировал наличие многочисленных нейропротективных, противовоспалительных и антиоксидантных эффектов в доклинических и клинических исследованиях.

Таким образом, назрела острая необходимость в формировании новой концепции ведения пациентов с СД2, которая бы интегрировала превентивный скрининг когнитивных расстройств, оценку индивидуальных факторов риска (гликемический контроль, оценка и коррекция сердечно-сосудистого риска, маркеров воспаления) и назначение патогенетически обоснованной терапии, направленной не только на контроль гликемии, но и на сохранение когнитивного здоровья. Данная статья призвана обобщить современные представления о связи СД2 и КН и наметить перспективы разработки комплексных превентивных терапевтических стратегий.

### Контроль конвенциональных факторов кардиоваскулярного риска

#### Влияние контроля артериального давления на когнитивные функции

Артериальная гипертензия (АГ) и СД2 — не только взаимно отягощающие коморбидные состояния, но и ключевые модифицируемые факторы риска раз-

вития КН, начиная от легких когнитивных расстройств (ЛКР) и заканчивая деменцией. Современные данные подчеркивают важность агрессивного контроля АГ в рамках превентивной стратегии, направленной на сохранение когнитивного здоровья у пациентов с СД2. Сочетание АГ и СД2 обуславливает более значительное и быстрое развитие когнитивного дефицита, чем каждое из этих состояний в отдельности. Крупное 6-летнее проспективное исследование Kungsholmen Project, проведенное Стокгольмским геронтологическим исследовательским центром, установило, что сочетание неконтролируемой АГ и СД2 увеличивало риск деменции в 3, сосудистой деменции — в 11,3, а болезни Альцгеймера (БА) — в 2,6 раза [2].

Крупное рандомизированное исследование SPRINT-MIND продемонстрировало, что интенсивный контроль систолического артериального давления (АД) до целевого уровня <120 мм рт.ст. по сравнению со стандартным контролем (<140 мм рт.ст.) значительно снижает вероятность развития ЛКР (отношение рисков (ОР) 0,81; 95% ДИ: 0,69–0,95) и комбинированного исхода «ЛКР или вероятная деменция» (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,74–0,97). Хотя снижение риска вероятной деменции и не достигло статистической значимости (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,67–1,04), авторы отмечают, что раннее прекращение исследования могло привести к недостаточной мощности для этой конечной точки. Важно, что интенсивный контроль АД не оказывал негативного влияния на когнитивную функцию, что опровергает опасения о возможном вреде чрезмерного снижения АД для церебральной перфузии [3].

Патогенетическая связь между АГ и СД2 в контексте когнитивного снижения является многокомпонентной (рис. 1). Оба состояния способствуют [2, 3]:

- эндотелиальной дисфункции и нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Это ключевое начальное звено в развитии как сосудистой деменции на фоне ЦВЗ, так и БА;
- развитию церебральной микрососудистой патологии. Субкортикальное поражение мелких сосудов (бессимптомный церебральный инсульт), проявляющееся в виде лейкоареоза, лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний, служит общей основой сосудистых когнитивных нарушений. АГ и СД2 усугубляют это поражение через механизмы артериального ремоделирования, повышение жесткости артерий и нарушения мозгового кровотока;
- снижению клиренса бета-амилоида (Аβ). Артериальная жесткость, ассоциированная с АГ, нарушает периваскулярный клиренс Аβ, способствуя его накоплению в мозге и формированию амилоидных бляшек, что прокладывает патофизиологический мост между сосудистой патологией и БА;
- нейровоспалению. При СД2 активируется путь, опосредованный рецепторами к конечным продуктам гликирования (RAGE), что усугубляет нейровоспаление и дисфункцию ГЭБ.

В условиях коморбидности АГ и СД2 особую важность приобретает активный скрининг пациентов на когнитивные нарушения. «Золотым стандартом» для выявления недементных ЛКР считается Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), которая превосходит по чувствительности Краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), особенно в выявлении сосудистых и мультидоменных нарушений. У больных с АГ и СД2 часто встречается немнестический вариант ЛКР с преобладанием нарушений исполнительных функций, что требует целенаправленного подхода к оценке и обязательной консультации невролога.

#### *Дислипидемия и когнитивные нарушения*

Нарастающая глобальная эпидемия СД2 и деменции определяет необходимость поиска общих их патогенетических звеньев и превентивных стратегий. Одним из ключевых таких звеньев выступает дислипидемия — неотъемлемый компонент метаболического синдрома и СД2. Современные данные указывают на то, что нарушения липидного спектра могут вносить значительный вклад в риск развития когнитивных нарушений и деменции, однако эти ассоциации являются сложными и зависят от типа липида, времени его измерения в течение жизни и типа деменции [4].

Рассмотрим роль отдельных липидных фракций в возникновении когнитивных нарушений.

*Общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности*

Метаанализы проспективных исследований свидетельствуют, что повышенный уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в молодом и среднем возрасте ассоциирован с увеличением риска всех причин деменции и БА в поздней

жизни. Однако измерения этих показателей в пожилом возрасте дают противоречивые результаты, что, вероятно, обусловлено феноменом «обратной причинности»: снижение холестерина может быть следствием потери аппетита и изменения метаболизма в ранней фазе деменции, а также влиянием «систематической ошибки выживания». Данные менделевской рандомизации (MR), изучающие причинно-следственные связи, в основном не подтверждают прямой генетической ассоциации между ЛПНП и риском БА, что может быть обусловлено методологическими сложностями, включая необходимость учета влияния гена APOE [5].

#### *Триглицериды*

Данные о связи уровня триглицеридов (ТГ) с деменцией остаются неубедительными и противоречивыми. В то время как некоторые крупные проспективные исследования выявили ассоциацию высоких концентраций ТГ в среднем возрасте с повышенной вероятностью развития деменции, другие работы, напротив, показали протективный эффект высокого содержания ТГ в пожилом возрасте. Эти противоречия также могут объясняться обратной причинностью и выживаемостью. Генетические исследования в основном не выявляют причинной связи между уровнем ТГ и деменцией [5, 6].

#### *Холестерин липопротеидов высокой плотности*

Значение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в развитии деменции остается наименее ясным. Метаанализы не выявляют устойчивой связи между ними. При этом некоторые крупные проспективные когорты демонстрируют парадоксальный результат: высокий уровень ЛПВП в среднем возрасте может быть ассоциирован с повышенным, а не сниженным риском возникновения деменции и БА [7]. Это дает основания предположить, что при определенных условиях (в том числе, возможно, при СД2) частицы ЛПВП могут становиться дисфункциональными и терять свои протективные свойства. Генетические данные в этой области противоречивы, что требует дальнейших исследований на индивидуальном уровне.

#### *Аполипопротеины*

Установлено, что низкая концентрация аполипопротеина Е (апоЕ) в плазме является устойчивым и независимым от генотипа APOE фактором риска развития деменции (в том числе сосудистой) и БА [8]. Генетические исследования подтверждают причинный характер этой связи. Что касается апоА1 (основного белка ЛПВП) и апоВ (основного белка атерогенных липопротеидов и хиломикронных ремнантов), то в их отношении данные ограничены. Крупные проспективные исследования показывают, что высокий уровень апоА1 ассоциирован со сниженным риском деменции, а высокий уровень апоВ — с повышенным, особенно при измерении в среднем возрасте.

#### *Патогенетические механизмы и терапевтические перспективы*

Основной механизм, связывающий дислипидемию и деменцию, особенно БА, основан на метаболизме

и реализации транспортных функций апоЕ в головном мозге. Аллель *APOE*  $\epsilon 4$  является самым сильным генетическим фактором риска поздней формы БА. Изоформа апоЕ4 менее эффективно выполняет функцию шаперона при клиренсе  $\beta$ -амилоида через ГЭБ, что приводит к его накоплению. Дислипидемия, характерная для СД2 (высокие уровни ТГ, низкие концентрации ЛПВП, наличие мелких плотных ЛПНП), может усугублять этот процесс, способствуя церебральной сосудистой патологии, системному воспалению и окислительному стрессу, которые, в свою очередь, нарушают функцию ГЭБ и располагают к развитию нейродегенерации.

В контексте терапии дислипидемии наиболее изученными являются статины. Согласно результатам метаанализов обсервационных исследований, прием статинов ассоциирован со снижением риска всех причин деменции и БА [9]. Однако данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) с когнитивными конечными точками менее убедительны в этом отношении, что может быть связано с недостаточной продолжительностью наблюдения и началом терапии в пожилом возрасте, когда патологический процесс в головном мозге уже необратим [10]. Это подчеркивает критически важное значение превентивного подхода, нацеленного на коррекцию липидного обмена именно в среднем возрасте.

Для пациентов с СД2 управление липидным спектром должно рассматриваться не только как способ снижения кардиоваскулярного риска, но и как потенциальная стратегия сохранения когнитивного здоровья. Современные данные позволяют сформулировать следующие принципы превентивной патогенетической терапии, направленной на коррекцию липидного профиля.

1. «Приоритет среднего возраста»: наиболее перспективна коррекция дислипидемии в среднем возрасте (40–65 лет), до начала необратимых изменений в головном мозге.
2. Интегральный подход к оценке риска: наряду с традиционными показателями (ЛПНП, ТГ, ЛПВП, холестерин, не связанный с ЛПВП (ХС не-ЛПВП) и т.д.), целесообразно оценивать уровень апоВ (как интегральный маркер количества атерогенных частиц) и генотипирование аллелей  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$  гена *APOE*.
3. Ранняя и агрессивная липидоснижающая терапия: применение статинов, а при необходимости и других классов гиполипидемических препаратов (например, уже одобренных к применению ингибиторов PCSK9 в виде моноклональных антител, эзетимиба, бемпедоевой кислоты, а также находящихся в стадии разработки, но очень перспективных препаратов малых интерферирующих РНК (siRNA, сиранов) и антисмысловых олигонуклеотидов (пеллакарсена и др.)), для достижения целевых уровней липидов у пациентов с СД2 может иметь двойной кардио- и церебропротективный эффект.
4. Необходимость новых исследований: требуются крупные проспективные исследования и РКИ,

специально сфокусированные на пациентах с СД2, с длительным периодом наблюдения и оценкой когнитивных функций в целях окончательного выявления причинно-следственных связей и определения оптимальных мишеней для терапии.

Таким образом, активный скрининг и коррекция дислипидемии у пациентов с СД2, осуществляемые в рамках превентивной стратегии профилактики ССЗ, открывают реальные перспективы для снижения глобальной распространенности КН и деменции.

### Суррогатные признаки атеросклероза и поражение органов мишеней

#### *Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий и когнитивные нарушения*

Накопленные данные убедительно свидетельствуют, что макрососудистые осложнения, выступающие неотъемлемым компонентом патогенеза СД2, вносят значительный вклад в развитие цереброваскулярной патологии и ассоциированных с ней КН. Ключевым неинвазивным маркером системного атеросклероза и субклинического поражения сосудов служит толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий. Результаты крупных проспективных исследований подтверждают, что повышенная ТИМ ассоциирована не только с риском кардиоваскулярных событий, но и с нарушением когнитивных функций и развитием деменции [11].

Крупное популяционное когортное исследование ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities—Neurocognitive Study) с медианой наблюдения 24 года, включившее 12459 участников, выявило, что повышенная ТИМ, измеренная в среднем возрасте, является независимым предиктором развития деменции в отдаленном периоде жизни [11]. После многовариантной коррекции на традиционные факторы риска у лиц с наивысшим квинтилем ТИМ ( $>0,85$  мм) риск деменции оказался достоверно выше (ОР 1,25; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,08–1,45) по сравнению с лицами с наименьшим квинтилем. Важно отметить, что установленная ассоциация носила прямой дозозависимый характер (чем выше показатель, тем выше риск деменции), указывающий на потенциальную роль прогрессирующего атеросклероза в патогенезе когнитивного снижения [11]. Примечательно, что наличие каротидной бляшки в этом исследовании не имело значимой независимой связи с деменцией после учета факторов риска. Это позволяет предположить, что именно диффузное утолщение интима-медиа, возможно, в большей степени отражающее кумулятивное и длительное воздействие сосудистых факторов риска, таких как АГ и дислипидемия, теснее связано с церебральными последствиями, чем локальные атеросклеротические поражения.

Данное наблюдение находит свое объяснение в фундаментальных различиях биологии разных фенотипов атеросклероза. В отличие от бляшки, которая представляет собой фокальное пролиферативное



поражение в областях с низкой скоростью сдвига, зона утолщения комплекса интима-медиа равномерно распределяется по длине артерии, и ее основными предикторами являются возраст и АД. Таким образом, у пациентов с СД2, часто страдающих АГ, повышенная ТИМ может служить индикатором не только системного атеросклероза, но и церебральной микроангиопатии, ведущей к нарушению когнитивных функций через механизмы хронической церебральной гипоперфузии и повреждения белого вещества.

Важное подтверждение роли ТИМ как предиктора именно когнитивного снижения, а не только клинической деменции, было получено в проспективном исследовании INVADE. В нем среди участников без КН на момент включения была выявлена независимая ассоциация между повышенной ТИМ ( $\geq 1,0$  мм) и развитием нового когнитивного дефицита в течение всего двух лет наблюдения (ОР 1,74; 95% ДИ 1,15–2,59) после поправки на возраст, депрессию, образование, физическую активность и многочисленные сосудистые факторы риска [11]. Это говорит о том, что ТИМ может быть чувствительным маркером для идентификации пациентов с высоким риском раннего и быстрого когнитивного снижения, что особенно актуально для коморбидной популяции пациентов с СД2.

Помимо структурных изменений артерий, важную роль в патогенезе когнитивных нарушений играет и их функциональное состояние, в частности жесткость. В том же исследовании ARIC-NCS было продемонстрировано, что снижение эластичности сонных артерий (маркер артериальной жесткости) также ассоциировано с повышенным риском деменции [11]. Это позволяет предположить, что в основе связи между сосудистой патологией и когнитивным снижением лежат как атеросклеротические процессы, так и потеря артериями эластических свойств; в совокупности это ухудшает церебральную гемодинамику, увеличивает пульсовую нагрузку на микроциркуляторное русло головного мозга и способствует его повреждению.

Приведенные данные подчеркивают, что оценка ТИМ сонных артерий у пациентов с СД2 может служить ценным неинвазивным инструментом для стратификации риска развития КН. Учет этого маркера в клинической практике может помочь в более раннем выявлении пациентов, нуждающихся в агрессивной и многокомпонентной коррекции сосудистых факторов риска. Перспективное направление будущих исследований — изучение того, насколько активное управление факторами риска (например, строгий контроль АД с использованием препаратов, обладающих органопротективными свойствами, и достижение целевых показателей гликемии) и применение патогенетически ориентированной сахароснижающей терапии (например, иДПП-4, пиоглитазоном, иНГЛТ-2 или арГПП-1) может замедлить прогрессирование как ТИМ, так и ассоциированного с ней когнитивного снижения у данной категории больных. Интеграция

оценки ТИМ в алгоритмы ведения пациентов с СД2 может стать шагом на пути к персонализированной превентивной терапии, направленной на сохранение не только физического, но и когнитивного здоровья.

### **Острое нарушение мозгового кровообращения и риск когнитивных нарушений у пациентов с диабетом и предиабетом**

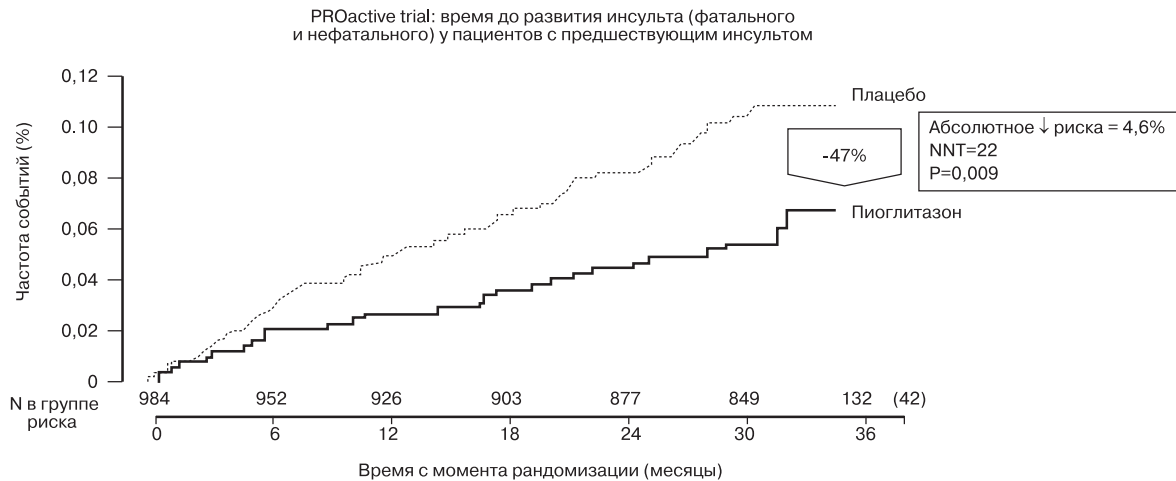
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) — является ведущим и самым серьезным независимым фактором риска развития КН и деменции. У пациентов с СД2, которые изначально имеют повышенный риск цереброваскулярной патологии, это взаимодействие приобретает особую значимость, формируя порочный круг взаимно отягощающих состояний.

#### ***Распространенность и патогенез постинсультных когнитивных нарушений***

Постинсультные КН (ПИКН) — чрезвычайно распространенное явление. В первый год после перенесенного инсульта они встречаются у 22–60% выживших, а распространенность постинсультной деменции (ПИД) в течение 5 лет достигает трети всех случаев [12]. Патофизиология ПИКН сложна и многокомпонентна. Острый инсульт действует как триггер, запускающий каскад патологических событий в головном мозге, который часто сопровождается фоновыми изменениями в виде церебральной микровазкулярной болезни (лейкоаразис, микроинфаркты) и нейродегенеративной патологии (например, БА) [12]. Концепции «мозгового резерва» и «уязвимости мозга» играют здесь ключевую роль: у пациентов с более низким резервом (обусловленным, например, возрастом, низким уровнем образования или преморбидными КН) даже небольшой инсульт может привести к значительным когнитивным последствиям [12]. У пациентов с СД2 хроническая гипергликемия, ИР и сопутствующие метаболические нарушения дополнительно снижают мозговой резерв и усугубляют повреждение нейроваскулярной единицы, делая их особенно уязвимыми к когнитивному снижению после ОНМК.

#### ***Инсулинорезистентность — сахарный диабет 2 типа — инсульт: общий патогенетический узел***

СД2 — это не только установленный фактор риска первого и повторного инсульта, но и независимый предиктор когнитивного снижения. ИР, выступающая стержневым патогенетическим механизмом СД2, имеет ключевое значение и в развитии цереброваскулярной патологии. ИР ассоциирована с дислипидемией, АГ, эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией и системным воспалением, что в совокупности ускоряет формирование атеросклероза и повышает риск как инсульта, так и хронической ишемии головного мозга. Таким образом, пациенты с СД2 и перенесен-



**Рисунок 2.** Оценка влияния пиоглитазона на риск повторного инсульта. NNT – число больных, которых необходимо лечить, чтобы избежать неблагоприятного события. Адаптировано из [13].

ным инсультом образуют группу особо высокого риска по развитию и прогрессированию ПИКН. В этом аспекте особый интерес представляют препараты, способные не только контролировать гликемию, но и воздействовать на множественные патогенетические звенья, общие для СД2 и нейродегенерации. Одним из них является пиоглитазон – тиазолидиндион, агонист  $\gamma$ -рецепторов, активируемых пролиферацией пероксисом (PPAR- $\gamma$ ).

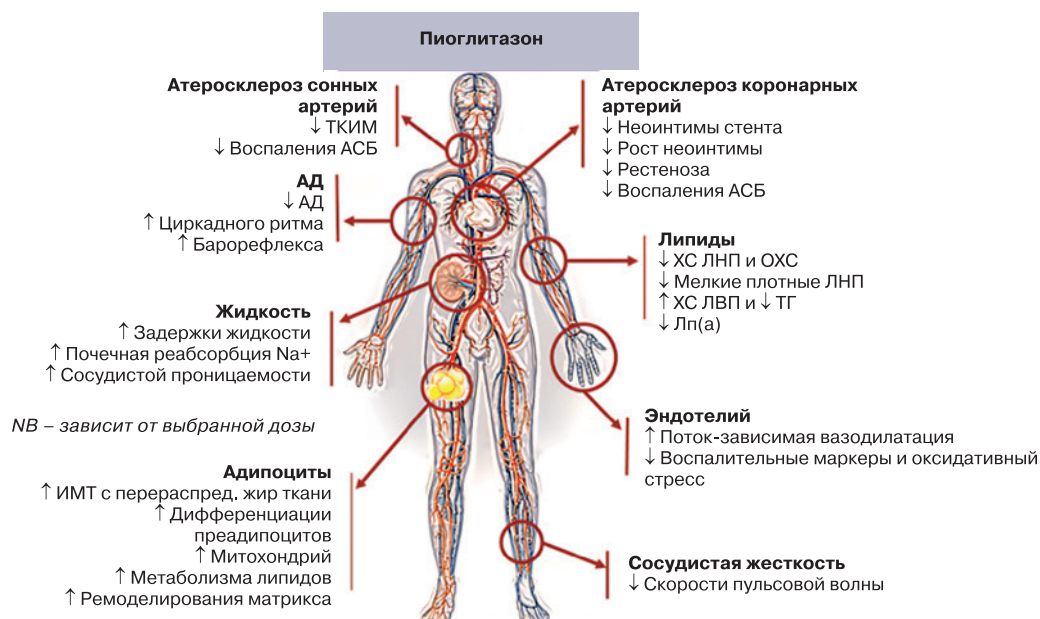
#### **Потенциал пиоглитазона в снижении риска повторного инсульта и постинсультных когнитивных нарушений**

Плейотропные эффекты пиоглитазона, обнаруженные в крупных РКИ, позволяют рассматривать его в качестве кандидата для применения в рамках превентивной терапии КН у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. В контексте превентивной терапии крайне интересны данные о влиянии препаратов, обеспечивающих коррекцию фундаментальных механизмов, таких как ИР, на уменьшение риска сердечно-сосудистых событий. Так, большое проспективное исследование PROactive, в котором участвовали пациенты с СД2 и макроваскулярной патологией, продемонстрировало, что добавление пиоглитазона к стандартной терапии в подгруппе больных с уже перенесенным инсультом снижает риск рецидива фатального и нефатального инсульта на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ: 0,34–0,85;  $p = 0,0085$ ), а комбинированную конечную точку «больших нежелательных сердечно-сосудистых событий» MACE (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт) – на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,53–1,00;  $p = 0,047$ ) [13] (рис. 2). При этом в подгруппе участников без предшествующего инсульта значимого эффекта в отношении первичного инсульта отмечено не было, что подчеркивает протективный потенциал пиоглитазона именно во вторичной профилактике (как сосудистых событий, так и связанных с ними когнитивных исходов) у наиболее уязвимых пациентов [14].

Эти данные получили дальнейшее развитие в исследовании IRIS, которое включило пациентов без СД2, но с ИР и недавно перенесенным ишемическим

инсультом или ТИА. В соответствии с его результатами терапия пиоглитазоном в течение 4,8 года значительно снижала комбинированный риск фатального/нефатального инсульта или инфаркта миокарда – на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,93;  $p = 0,007$ ) [15]. Кроме того, применение этого препарата достоверно уменьшало риск повторного ишемического инсульта на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,57–0,91,  $p = 0,005$ ), любого инсульта – на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,94;  $p=0,01$ ), без повышения риска геморрагического инсульта (ОР 1,00; 95% ДИ 0,50–2,00;  $p=1,00$ ) [15]. И хотя когнитивная функция исследуемых пациентов не была первичной конечной точкой в IRIS, а значимого влияния пиоглитазона на результаты тестирования по шкале MMSE выявлено не было, важно отметить, что уменьшение числа повторных цереброваскулярных событий само по себе является мощным фактором профилактики ПИКН и ПИД [12, 15]. Повторные инсульты фатально увеличивают кумулятивную повреждающую нагрузку на головной мозг и рассматриваются как один из самых сильных предикторов развития деменции [12].

Результаты РКИ IRIS и PROactive открывают путь к новой парадигме превентивной патогенетической терапии, при которой лечение пациента с СД2 и высоким риском развития инсульта или уже перенесенным инсультом должно включать не только контроль гликемии и стандартную вторичную профилактику, но и целенаправленное воздействие на ИР для улучшения долгосрочного прогноза. Пиоглитазон, несмотря на исторически давние опасения, связанные с дозозависимой задержкой жидкости на фоне его приема, демонстрирует значительный кардиопротективный потенциал, напрямую способствуя улучшению сердечно-сосудистого прогноза. Метаанализы крупных РКИ показывают, что терапия этим препаратом приводит к снижению риска MACE (включая нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) на 20%. Этот эффект особенно выражен у пациентов с уже установленным ССЗ, т.е. в рамках вторичной



**Рисунок 3.** Сосудистые эффекты пиоглитазона и его влияние на факторы кардиоваскулярного риска. Адаптировано из [16]

профилактики. Пиоглитазон повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает уровень глюкозы в плазме и содержание маркеров системного воспаления, улучшает вазомоторную реактивность, оказывает благоприятное влияние на липидный обмен, АД и тромбоз. Также он предотвращает прогрессирование предиабета в диабет, воздействуя на множество кардиометаболических нарушений одновременно. Важно отметить, что препарат замедляет и прогрессирование атеросклероза, что подтверждается уменьшением ТИМ сонных артерий и объема коронарных бляшек. Кроме того, пиоглитазон достоверно снижает риск рестеноза после имплантации коронарного стента. Эти данные позволяют рассматривать его как эффективное средство для улучшения долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза, особенно у пациентов с СД2 и ИР (рис. 3) [15, 16].

Современные данные позволяют рассматривать ИР не только как метаболическую основу СД2, но и как важнейшее звено в патогенезе ЦВЗ и связанных с ними КН. Терапия, направленная на улучшение чувствительности тканей к инсулину, такая как применение пиоглитазона, демонстрирует реальный потенциал в разрыве порочного круга «СД2 → инсульт → когнитивная дисфункция». У пациентов с СД2 и перенесенным инсультом пиоглитазон доказал свою эффективность в снижении риска повторного инсульта [14], а у пациентов с ИР без СД2 — в уменьшении риска новых сосудистых событий [15].

Непосредственное влияние пиоглитазона на риск развития деменции было изучено в крупном национальном когортном исследовании в Южной Корее с использованием базы данных Национальной службы медицинского страхования (NHIS) [17]. Среди 91 218 пациентов с впервые выявленным СД2 использование пиоглитазона в течение 4 лет после установления диагноза ассо-

циировалось со снижением риска всех форм деменции на 16% (скорректированное отношение рисков (сОР) 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,95). Важнейшим выводом этого исследования стал выраженный эффект терапии у пациентов с предшествующим ишемическим инсультом (сОР 0,46; 95% ДИ: 0,24–0,90) или ишемической болезнью сердца (сОР 0,57; 95% ДИ 0,38–0,86) [18]. Таким образом, пациенты с СД2 и высоким ишемическим бременем получают максимальную пользу от применения пиоглитазона именно в контексте профилактики когнитивного снижения. Добавим, что анализ с использованием многостадийной модели показал также снижение риска развития инсульта на фоне приема пиоглитазона (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–1,00) [16]. Это подчеркивает критически важную роль профилактики цереброваскулярных событий как ключевого механизма, опосредующего нейропротекцию.

Накопленные данные позволяют рассматривать пиоглитазон как перспективный инсулиносенситайзер для применения у пациентов с СД2 в рамках персонализированной превентивной стратегии, направленной не только на контроль гликемии, но и на снижение риска когнитивных нарушений. Наибольшая польза от такой терапии ожидается у больных СД2, имеющих высокий кардиоваскулярный и цереброваскулярный риск, в частности, с предшествующим инсультом или ишемической болезнью сердца (ИБС) в анамнезе. Механизм действия пиоглитазона является многокомпонентным и включает цереброваскулярную профилактику, противовоспалительные эффекты и прямое влияние на патогенез нейродегенерации. Дальнейшие исследования, специально сфокусированные на влиянии такой терапии на отдаленные траектории когнитивного снижения и риск деменции в этой уязвимой популяции, представляются перспективным направлением в неврологии и диабетологии.



### «Сахарный диабет 3 типа» – инсулинорезистентность и нейродегенерация

В последние годы накоплены убедительные данные о тесной патогенетической связи между СД2 и нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь с БА. Эта взаимосвязь послужила основанием для появления концепции «диабета 3 типа» (СД3), которая описывает БА как метаболическое заболевание головного мозга, характеризующееся ИР и нарушением сигнальных инсулиновых путей в центральной нервной системе (ЦНС) [18]. Ключевым механизмом, связывающим СД2 и БА, выступает ИР мозга (ИРМ). Инсулиновые рецепторы широко представлены в областях, критически значимых для памяти и обучения (гиппокамп, кора головного мозга), инсулин играет жизненно важную роль в синаптической пластичности, высвобождении нейромедиаторов и метаболизме глюкозы. ИРМ создает патологический каскад, объединяющий основные гипотезы патогенеза БА, – амилоидную и тау-патологию. Важным связующим звеном является и системное хроническое воспаление, характерное для СД2. Провоспалительные цитокины (такие как фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин 6), уровень которых повышен при СД2, способствуют нарушению инсулиновой сигнализации в мозге, усиливают окислительный стресс и нейровоспаление, что, в свою очередь, усугубляет патологию через накопление как  $\beta$ -амилоида, так и тау-белка. Окислительный стресс, индуцированный гипергликемией, вызывает образование конечных продуктов гликирования (AGEs), которые, взаимодействуя со своими рецепторами (RAGE), также вносят вклад в нейродегенерацию. Концепция «СД3» предоставляет прочную теоретическую основу для пересмотра подходов к лечению и профилактике БА. Патогенетическая терапия, нацеленная на ИР и метаболическую дисфункцию мозга, открывает новые возможности в борьбе с этим тяжелым нейродегенеративным заболеванием.

Современные терапевтические стратегии начинают смещаться в сторону таргетного воздействия на эти общие патогенетические механизмы. Перспективным направлением в этой области является репозиционирование противодиабетических препаратов для лечения и профилактики когнитивных нарушений, в частности пиоглитазона, иДПП-4, арГПП-1 и иНГЛТ-2. К наиболее перспективным препаратам с позиции таргетного болезнь-модифицирующего воздействия на нейродегенеративные процессы «СД3» относится пиоглитазон.

Крупный систематический обзор и метаанализ 144 проспективных исследований, проведенный Хуе М. et al. (2019), продемонстрировал, что прием пиоглитазона ассоциирован со значительным (на 47%) снижением риска развития деменции у больных диабетом [19]. Такой защитный эффект был статистически значимым и отличался высокой степенью доказательности. Эта работа предоставляет убедительные доказательства того, что пиоглитазон может оказывать прямое положительное влияние на патофизиологические процессы, лежащие

в основе нейродегенерации, которое выходит за рамки стандартного сахароснижающего действия препарата.

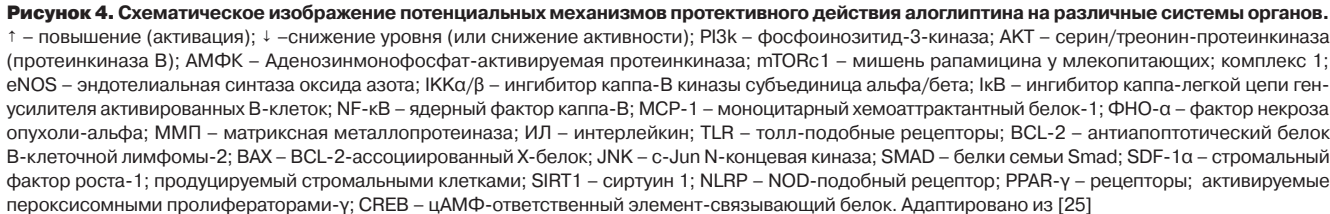
Приведенные эпидемиологические данные нашли подтверждение в сетевом метаанализе РКИ, посвященных оценке эффективности антидиабетических препаратов при БА и умеренных КН. Cao B. et al. (2018) установили, что именно пиоглитазон в дозе 15–30 мг в сутки демонстрировал наибольшую эффективность в улучшении когнитивных функций по сравнению с плацебо и иными антидиабетическими средствами, включая интраназальный инсулин, метформин и другие тиазолидиндионы (ТЗД) [20]. При этом препарат показал сопоставимую с плацебо переносимость. Важно отметить следующее: эффект пиоглитазона, по-видимому, не имеет линейной зависимости от дозы, поскольку прием более высокой его дозировки (45 мг) не давал значимых преимуществ, что указывает на существование оптимального терапевтического диапазона доз у этого лекарственного средства.

Согласно результатам систематического обзора и метаанализа 13 крупных долговременных исследований ( $n = 1\,404\,830$ ) 2025 г., использование пиоглитазона ассоциируется со статистически значимым снижением риска развития деменции на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ: 0,76–0,81) по сравнению с пациентами, не принимающими пиоглитазон или ТЗД. Этот защитный эффект имел низкую гетерогенность ( $I^2 = 0\%$ ), что указывает на устойчивость и потенциальную воспроизводимость полученного результата в различных популяциях [21].

Патогенетическое обоснование применения пиоглитазона при КН многогранно. Ключевым связующим звеном между СД2 и нейродегенерацией считается ИР, которая затрагивает не только периферические ткани, но и головной мозг («церебральная инсулинорезистентность»). Продолжительное исследование Willmann C. et al. (2020), включившее лиц с предиабетом, убедительно продемонстрировало, что именно снижение периферической чувствительности к инсулину, а не просто повышенный уровень глюкозы, выступает предиктором когнитивного снижения, особенно в мнестической сфере [22]. Это позволяет выдвинуть гипотезу, что терапевтические вмешательства, улучшающие чувствительность к инсулину, такие как применение пиоглитазона, могут иметь наибольший потенциал для замедления когнитивного снижения.

К основным механизмам, опосредующим потенциальное нейропротективное действие пиоглитазона, относятся:

- усиление периферической и церебральной чувствительности к инсулину. Улучшая сигнализацию инсулина в мозге, препарат может положительно влиять на синаптическую пластичность, функцию нейронов и энергетический метаболизм в ключевых для памяти областях, таких как гиппокамп [20–22];
- противовоспалительное действие. Активация PPAR- $\gamma$  влечет за собой подавление экспрессии провоспалительных генов. Поскольку хроническое



- влияние на метаболизм амилоида- $\beta$ . Предполагается, что агонисты PPAR- $\gamma$  могут снижать накопление амилоида- $\beta$  в головном мозге [19, 21].

## Инкретин-направленная терапия: от контроля гликемии к нейропротекции

ИДПП-4, к которым относится алоглиптин, повышают уровень эндогенных инкретинов (глюкагоноподобно-

86 | FOCUS Эндокринология | №4 | 2025 | FOCUS Endocrinology | №4 | 2025 |

### ***Алоглиптин и риск деменции: данные наблюдательных исследований и клинических испытаний***

Реальные данные подтверждают нейропротективный потенциал инкретиновой терапии. Согласно результатам крупного ретроспективного когортного исследования с участием 84 798 пожилых пациентов с СД2, применение новых поколений ССП, включая иДПП-4, ассоциировано со снижением риска развития деменции на 31% по сравнению с использованием более старых лекарственных средств. При этом монотерапия иДПП-4 была связана со снижением риска дементных нарушений на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,63–0,71) [26].

В другом популяционном когортном исследовании комбинированная терапия с включением иДПП-4 продемонстрировала наиболее выраженный защитный эффект у пациентов с впервые выявленным СД2. Прием комбинации метформина, производного сульфонилмочевины (ПСМ) и иДПП-4 был ассоциирован со значительным снижением вероятности формирования деменции (сОР 0,48; 95% ДИ: 0,45–0,51) по сравнению с группой, не получавшей медикаментозной терапии [27]. Это позволяет предположить, что раннее и комбинированное назначение инкретиновой терапии может быть особенно эффективным для долгосрочной защиты когнитивных функций.

Систематический обзор и сетевой метаанализ 41 наблюдательного исследования подтвердили, что терапия иДПП-4 связана со снижением риска БА (отношение шансов 0,73; 95% ДИ: 0,57–0,93) по сравнению с отсутствием терапии. В рейтинге препаратов по эффективности в снижении риска деменции (SUCRA) иДПП-4 заняли четвертое место после пиоглитазона, иНГЛТ-2, арГПП-1, но превзошли метформин [28].

Представленные сведения дают основания рассматривать алоглиптин и другие иДПП-4 как перспективные средства для превентивной патогенетической терапии, нацеленной не только на контроль гликемии, но и снижение риска нейродегенеративных заболеваний у пациентов с СД2. Благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость этой группы препаратов у пожилых пациентов и больных с сопутствующей патологией делают их особенно подходящими для длительного применения.

Таким образом, накопленная информация о плеiotропных эффектах алоглиптина, особенно его нейропротективных свойствах, позволяет рассматривать этот иДПП-4 как инструмент для многокомпонентной стратегии ведения пациентов с СД2 (особенно в комбинации с пиоглитазоном), направленной на сохранение не только метаболического, но и когнитивного здоровья.

### ***Влияние алоглиптина на липидный спектр и толщину интима-медиа сонных артерий: от кардиометаболического риска к антиатеросклеротическим эффектам***

Помимо гликемического контроля, важнейшей мишенью терапии СД2 служит коррекция диабетической

дислипидемии — ключевого фактора прогрессирования атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. В этом разрезе отдельный интерес представляют плеiotропные эффекты инкретиновой терапии, в частности ингибитора ДПП-4 алоглиптина.

Систематический обзор и метаанализ Monami M. et al. (2012), объединивший 17 РКИ, продемонстрировал, что терапия иДПП-4 ассоциирована со статистически значимым снижением уровня общего холестерина на 0,18 ммоль/л (95% ДИ: от -0,29 до -0,06) и ТГ на 0,147 ммоль/л (95% ДИ: от -0,263 до -0,031) по сравнению с контролем [29]. При этом наиболее выраженное снижение этих показателей наблюдалось именно на фоне приема алоглиптина: общего холестерина — на 0,27 ммоль/л (95% ДИ: от -0,51 до -0,02), ТГ — на 0,821 ммоль/л (95% ДИ: от -0,875 до -0,767). При этом благоприятное влияние препарата на липидный профиль не было напрямую связано с уменьшением уровня HbA1c, что позволяет предположить наличие у него независимых от снижения гликемии липид-модифицирующих механизмов действия [29].

Более детальное представление о влиянии алоглиптина на постпрандиальный липидный обмен, играющий ключевую роль в атерогенезе, дает работа Eliasson B. et al. (2012) [30]. В этом 16-недельном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании лечение алоглиптином достоверно снижало у пациентов с СД2 общий уровень ТГ на 36% ( $p < 0,001$ ), а также содержание ТГ в хиломикронах на 40% ( $p < 0,001$ ) и во фракции крупных липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) на 42% ( $p < 0,001$ ) после приема пищи по сравнению с плацебо [30]. Кроме того, терапия алоглиптином значимо уменьшала постпрандиальный уровень ApoB — ключевого маркера количества кишечных липопротеидов, что свидетельствует о прямом влиянии инкретиновой системы на сборку и/или секрецию хиломикронов в энтероцитах. На фоне применения алоглиптина уровень ApoB-100 в ремнантах ЛПОНП снизился на 36% ( $p < 0,021$ ), ApoB-48 в хиломикронах — на 25% ( $p < 0,028$ ), концентрация ТГ натощак — на 20% ( $\Delta -0,56$  ммоль/л,  $p = 0,003$ ). Наряду с этим наблюдалось достоверное общее снижение ApoB-48 во всех липидных фракциях и уровня ремнантного холестерина по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ) [30]. Авторы этого исследования отмечают быстрое наступления эффекта алоглиптина — улучшение липидного спектра крови и гликемических показателей проявлялось уже через 4 нед. лечения. Снижение постпрандиальной липемии и количества атерогенных ремнантных частиц вносит важный вклад в улучшение общего кардиометаболического профиля.

В самом обширном сетевом метаанализе, выполненном Chow J. et al. (2025), при оценке влияния всех классов сахароснижающих препаратов (ССП) на гликемические и негликемические показатели, было



продемонстрировано, что алоглиптин не только является лидером в группе иДПП-4 по доле пациентов, достигших целевых показателей гликемического контроля ( $HbA_{1c} < 7\%$  — 91% больных; 95% ДИ: 76–98), но и по достоверному дозозависимому снижению уровня общего холестерина в сравнении с плацебо. Так, терапия алоглиптином в дозах 50, 25 и 12,5 мг 1 раз в сутки ассоциировалась со снижением общего холестерина на 11,15 (95% ДИ: от -19,99 до -2,48), 6,11 (95% ДИ: от -10,33 до -2,07) и 5,53 (95% ДИ: от -9,72 до -1,49) мг/дл соответственно. Прием алоглиптина также вызывал снижение других параметров липидного профиля по сравнению с плацебо: пиковое достоверное снижение ХС ЛПНП, составившее 3,49 мг/дл (95% ДИ: от -7,04 до -0,12), было достигнуто на дозе 25 мг, а максимальное уменьшение ТГ (-27,41 мг/дл; 95% ДИ: от -50,13 до -5,99) при использовании дозировки 50 мг [31].

Наиболее убедительные доказательства антиатеросклеротического эффекта алоглиптина получены в проспективном рандомизированном исследовании SPEAD-A (The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis) [32]. У пациентов с СД2 без явных ССЗ 2-летняя терапия алоглиптином по сравнению со стандартным лечением (без иДПП-4 или арГПП-1) привела к достоверно более выраженному уменьшению средней ТИМ (-0,026 против +0,005 мм в контроле,  $p=0,022$ ) и максимальной ТИМ в правой (-0,045 против +0,011 мм,  $p=0,025$ ) и левой (-0,079 против -0,015 мм,  $p=0,013$ ) общих сонных артериях [32]. Этот эффект оставался значимым после поправки на изменения уровня  $HbA_{1c}$ ; следовательно, он был независим от гликемического контроля, и, вероятно, опосредован прямым воздействием препарата на сосудистую стенку, включая его противовоспалительные и антипролиферативные механизмы [32].

Эти результаты и выводы нашли подтверждение в крупном систематическом обзоре и сетевом мета-анализе Lv Q. et al. (2024), в котором напрямую сопоставлялось влияние 14 классов ССП на прогрессирование ТИМ [33]. Согласно полученным данным, алоглиптин имел высокую эффективность, сопоставимую с арГПП-1, и достоверно превосшел плацебо по способности замедлять прогрессирование ТИМ (разность средних -0,08 мм, 95% ДИ: от -0,13 до -0,02) [33]. В рейтинге эффективности ССП (SUCRA) алоглиптин занял второе место (86,9%) после арГПП-1 (94,9%), оказавшись выше метформина (81,2%) и других представителей своего класса, таких как ситаглиптин (62,8%) [33].

Таким образом, алоглиптин обладает комплексным кардиометаболическим действием, выходящим за рамки контроля гликемии. Его благоприятное влияние на липидный спектр, особенно на постпрандиальную липемию, в сочетании с прямым антиатеросклеротическим эффектом, подтвержденным замедлением прогрессирования ТИМС, позволяет рассматривать это лекарственное средство как перспективный препарат

для патогенетически-ориентированной превентивной терапии, направленной на снижение риска не только сердечно-сосудистых, но и цереброваскулярных осложнений, лежащих в основе сосудистых когнитивных нарушений у пациентов с диабетом.

### **Влияние алоглиптина на сердечно-сосудистый прогноз: данные доказательной медицины**

Современная парадигма лечения СД2 вышла далеко за рамки контроля гликемии, сместив фокус на улучшение долгосрочных прогнозов, и в первую очередь на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, которые остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации пациентов. С этой точки зрения особый интерес представляют иДПП-4, обладающие инкретин-направленным действием, и, в частности, алоглиптин, в отношении которого накоплены наиболее убедительные данные о потенциальном позитивном влиянии на кардиоваскулярные исходы. Это позволяет рассматривать его в том числе как инструмент превентивной патогенетической терапии.

Ключевые доказательства кардиопротективного потенциала алоглиптина были получены в ходе стратифицированного анализа результатов масштабного РКИ EXAMINE [34]. Согласно его результатам, кардиоваскулярные эффекты препарата существенно зависят от функции почек. У пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, но с сохраненной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $\geq 60$  мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>), терапия алоглиптином ассоциировалась со следующими исходами [34]:

- статистически значимое снижение риска трехкомпонентных комбинированных конечных точек МАСЕ (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события — сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт): ОР 0,81; 95% ДИ: 0,65–0,99;
- статистически значимое снижение риска четырехкомпонентных конечных точек МАСЕ (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта + госпитализации по поводу нестабильной стенокардии): ОР 0,82; 95% ДИ: 0,65–0,99;
- статистически значимое снижение риска смерти от всех сердечно-сосудистых причин: ОР 0,61; 95% ДИ: 0,41–0,92).

Важно подчеркнуть, что в подгруппе пациентов со сниженной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>) подобного эффекта не отмечалось, что указывает на потенциальную модулирующую роль почечного метаболизма или сопутствующих кардиоренальных нарушений в реализации кардиопротективных свойств препарата [34].

Другим значимым аспектом фармакологического действия алоглиптина является его синергизм с метформином — препаратом первой линии терапии СД2. Субанализ исследования EXAMINE показал, что ком-

# Инкресинк®

25мг+15мг  
25мг+30мг

Алоглиптин+Пиоглитазон

**МЯГКАЯ СИЛА**  
для достижения  
устойчивого  
результата

максимальное  
снижение  
**HbA1c\***



**Инкресинк® – единственная уникальная фиксированная комбинация\*\*:**

- ⬇ Обеспечивает максимальное снижение HbA1c без повышения риска гипогликемии<sup>1-3,\*</sup>
- ✓ Обеспечивает устойчивое и длительное удержание гликемического контроля<sup>4-6</sup>

\*Максимальное (более выраженное) снижение уровня гликированного гемоглобина HbA1c относительно исходного значения без выявленной гипогликемии на фоне 6 месяцев терапии по сравнению с доступными в РФ пероральными сахароснижающими препаратами классов бигуаниды, производные сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4 и НГЛТ-2 по данным сравнительного сетевого метаанализа, результатам исследования PROsperity и алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным с СД<sup>2,7</sup>.

\*\*Единственная зарегистрированная на рынке РФ комбинация пиоглитазона и алоглиптина. Источник: <https://grfs.rosminzdrav.ru/>, дата доступа 24.04.2025г. Под уникальностью подразумевается механизм действия пиоглитазона (снижение инсулинорезистентности через активацию ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR $\alpha$ )), а также взаимодополняющий алоглиптин эффект комбинации в отношении терапии СД2 и связанных кардиометаболических нарушений<sup>4,5,8,9</sup>.

1. Шестакова М.В., Харахулах М.И., Белолицкий Я.А. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в реальной клинической практике: результаты исследования PROsperity. Сахарный диабет. 2025;28(2):198-209. <https://doi.org/10.14341/DM13238>. 2. Mearns ES, et al. PLoS One. 2015;10(4):e0125879. 3. Wang B, et al. Medicine (Baltimore). 2018;97(46):12633. 4. Del Prato S, et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):786-799. doi:10.1111/dom.13169. 5. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet. Diabetes. 2009 Apr;58(4):773-95. 6. Tomlinson B, et al. Expert Opin Pharmacother. 2022;23(1):29-42. 7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сукаревой. – 12-й выпуск. – М., 2025. 8. [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC) - ОХЛП Алоглиптин+Пиоглитазон ЛП-№(000188)-(PI-RU). 9. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>.





бинированный прием двух этих лекарственных средств по сравнению с монотерапией метформином вызывает достоверное уменьшение не только риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,49), но и смертности от всех причин (ОР 0,49). Это свидетельствует о том, что такая комбинация может оказывать комплексное положительное влияние на выживаемость пациентов [34].

Данные по другим представителям класса иДПП-4 (ситаглиптину, саксаглиптину, линаглиптину), полученные в исследованиях TECOS, SAVOR-TIMI-53 и CARMELINA, не продемонстрировали аналогичного снижения риска основных сердечно-сосудистых событий. Это позволяет предположить, что благоприятные кардиопротективные эффекты в большей степени присущи именно алоглиптину, а не являются класс-эффектом иДПП-4.

Алоглиптин, особенно у пациентов с сохранной функцией почек и получающих метформин, может рассматриваться не просто как сахароснижающее средство, но и как препарат, патогенетически направленный на улучшение сердечно-сосудистого прогноза. Учитывая тесную патогенетическую связь между сердечно-сосудистым здоровьем и риском когнитивных нарушений (так называемую сосудистую составляющую когнитивного дефицита), есть основания утверждать, что улучшение кардиального прогноза будет благоприятно влиять на церебральную перфузию, маркеры нейровоспаления и динамику когнитивных функций в долгосрочной перспективе.

### Комбинированная терапия – путь к долговременному успеху

Современная парадигма ведения пациентов с СД2 претерпела значительные изменения, сместив акцент с реактивного, поэтапного подхода к терапии в сторону активного, превентивного и патогенетически ориентированного лечения уже на старте заболевания. Согласно актуальным российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (12-й выпуск, 2025), при наличии определенных условий, таких как высокая исходная гликемия (HbA1c выше индивидуального целевого уровня более чем на 1,0%) или полиморбидный профиль пациента, применение комбинированной сахароснижающей терапии считается оправданным сразу со старта лечения [35]. Ключевым требованием к такой терапии является не только эффективность, наличие доказанных органопротективных и болезнь-модифицирующих свойств, но и высокий профиль безопасности, прежде всего минимальный риск гипогликемии.

Важность избегания гипогликемии сложно переоценить. В многочисленных метаанализах подтверждено, что это состояние ассоциировано с достоверным увеличением риска сердечно-сосудистых событий (MACE), включая сердечно-сосудистую смертность, а также с повышением опасности развития КН, как умеренных, связанных с ЦВЗ, так и деменции на фоне

прогрессирования нейродегенеративного процесса у пациентов с СД2 [36]. Таким образом, выбор препаратов с низким риском гипогликемии становится не только тактической задачей гликемического контроля, но и стратегическим вкладом в долгосрочный прогноз пациента, в том числе в сохранение когнитивных функций. В этом отношении перспективной терапевтической опцией представляется фиксированная комбинация ингибитора иДПП-4 алоглиптина и ТЗД пиоглитазона (препарат Инкресинк®). Оба этих активных компонента характеризуются крайне низким риском развития гипогликемий. Так, при терапии алоглиптином в сочетании с метформином частота тяжелых гипогликемий в ~8–10 раз ниже, чем при приеме ПСМ [37]. Длительное использование пиоглитазона также связана с существенно меньшей вероятностью гипогликемий по сравнению с ПСМ (ОР 0,27 для умеренной и 0,06 для тяжелой гипогликемии) [37]. Один из метаанализов РКИ подтвердил, что комбинация иДПП-4 + пиоглитазон не увеличивает риск гипогликемии по сравнению с монотерапией [38].

Эффективность этой комбинации в достижении строгого гликемического контроля доказана результатами многочисленных РКИ и сетевым метаанализом. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона обеспечивает мощное снижение уровня HbA1c – до -2,6% у пациентов с впервые выявленным СД2, ранее не получавших ССП, и до -1,9% в комбинации с метформином у больных, не достигших адекватного гликемического контроля на предшествующей терапии. По данным сетевого метаанализа Mearns E.S. et al., комбинация алоглиптин + пиоглитазон продемонстрировала клиническое превосходство в снижении уровня HbA1c над многими классами ССП, включая арГПП-1, ПСМ, иНГЛТ-2, а также другие иДПП-4 [39].

Патогенетическое преимущество рассматриваемой комбинации заключается в воздействии сразу на 6 из 8 ключевых дефектов «зловещего октета» СД2. Алоглиптин усиливает инкретиновый эффект, повышает глюкозозависимую секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона. Пиоглитазон, будучи мощным сенситайзером инсулина, повышает утилизацию глюкозы периферическими тканями, подавляет продукцию глюкозы печенью и снижает липолиз. Такой комплексный механизм действия не только обеспечивает выраженный сахароснижающий эффект, но и способствует сохранению функции β-клеток, что было установлено в исследовании EDICT, где ранняя тройная терапия с пиоглитазоном, эксенатидом и метформином превосходила пошаговую терапию в плане долгосрочного удержания гликемического контроля и сохранения функции β-клеток [40].

Результаты российского многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования PROsperity (n=1999) подтвердили высокую эффективность и безопасность фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в рутинной клинической практике.



Через 6 мес. терапии среднее снижение HbA1c составило -1,3%, а у пациентов с исходным HbA1c >9,0% — до -2,8%. Целевого уровня HbA1c <7,0% достигли 80% пациентов. При этом не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии или сердечной недостаточности, а частота других нежелательных явлений была крайне низкой (около 1%). Кроме того, терапия ассоциировалась с улучшением кардиометаболических параметров и факторов риска: со значимым снижением ИР (НОМА-IR на 45%), улучшением липидного профиля, снижением систолического АД, уменьшением массы тела и окружности талии [41].

Особого внимания заслуживают кардиопротективные свойства компонентов комбинации, закрепленные в официальных характеристиках лекарственного препарата (ОХЛП) Инкресинка® [42]. Как уже отмечалось выше, в исследовании PROactive пиоглитазон продемонстрировал снижение риска комбинированной конечной точки MACE (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта) на 18%, а риска повторного инсульта — на 47% [43]. Алоглиптин в исследовании EXAMINE при приеме в комбинации с метформином показал сердечно-сосудистую безопасность и снижение риска MACE у пациентов с острым коронарным синдромом в анамнезе и сохраненной функцией почек [34].

Комбинация алоглиптина и пиоглитазона (Инкресинк®) представляет собой воплощение современной концепции превентивной и патогенетически направленной терапии СД2. Она позволяет уже на старте лечения активно воздействовать на множественные дефекты заболевания, обеспечивая быстрый, мощный и устойчивый гликемический контроль без риска гипогликемий. Такой подход не только эффективно снижает гликемию, но и за счет комплексного кардиометаболического действия и минимального риска ятрогенных осложнений (включая гипогликемию) вносит вклад в профилактику как сердечно-сосудистых, так и потенциально когнитивных осложнений СД2. Включение фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в 2025 г. [44] расширяет возможности врачей по применению этого эффективного инструмента в реальной клинической практике для достижения стратегических целей лечения у широкого круга пациентов.

## Заключение

Проведенный анализ современных данных убедительно демонстрирует, что СД2 и когнитивные нарушения представляют собой не просто коморбидные состояния, а патогенетически взаимосвязанные процессы, формирующие порочный круг. Традиционный подход к лечению СД2, фокусирующийся исключительно на контроле гликемии, оказывается недостаточным для решения проблемы растущей распространенности диабетической энцефалопатии и деменции.

В соответствии с результатами крупных исследований, таких как ACCORD-MIND, интенсивный гликемический контроль сам по себе не приводит к значимому улучшению когнитивных функций, хотя и может замедлять структурные изменения головного мозга [1]. Это подчеркивает необходимость выхода за рамки гликемии и перехода к превентивной, патогенетически направленной стратегии ведения пациентов с СД2.

Ключевым элементом такой стратегии служит комплексное управление кардиометаболическими факторами риска. Как показано в нашем обзоре, агрессивный контроль АД (по данным SPRINT-MIND) [3] и коррекция дислипидемии, особенно в среднем возрасте, вносят существенный вклад в сохранение когнитивного здоровья. Немаловажную роль в решении этой задачи играет и мониторинг субклинического атеросклероза, в частности, оценка ТИА сонных артерий, который является независимым предиктором когнитивного снижения [12]. Эти меры направлены на сосудистый компонент патогенеза когнитивных нарушений, который тесно переплетается с нейродегенеративным.

На этом фоне особую актуальность приобретает концепция «СД3», которая рассматривает болезнь Альцгеймера как метаболическое заболевание мозга, характеризующееся ИР и нарушением инсулиновой сигнализации. Данный подход открывает новые перспективы для репозиционирования ССП с плеiotропной активностью. Наши данные свидетельствуют о том, что некоторые классы ССП обладают не только кардиоваскулярной, но и нейропротективной ценностью. В частности, снижение риска деменции на фоне приема пиоглитазона было убедительно показано как в наблюдательных исследованиях, так и в РКИ, где этот препарат снижал риск повторного инсульта — ключевого триггера ПИД. Способность пиоглитазона воздействовать на ИР — краеугольный камень как СД2, так и нейродегенерации — позволяет рассматривать его как ценный инструмент патогенетической терапии.

Не менее многообещающим направлением видится инкретиновая терапия. Препараты группы иДПП-4, в частности алоглиптин, и арГПП-1 обладают свойствами, выходящими далеко за рамки простого гликемического контроля. Сетевые метаанализы указывают на ассоциацию применения этих ССП со снижением риска деменции [28], что подтверждается и данными реальной клинической практики [26, 27]. Нейропротективный потенциал алоглиптина, по-видимому, опосредован не только усилением сигнального пути глюкагоноподобного пептида-1, но и влиянием на другие субстраты дипептидилпептидазы-4, что приводит к снижению нейровоспаления, улучшению функции ГЭБ и стимуляции нейрогенеза [23-25]. Важно, что антиатеросклеротический эффект алоглиптина, подтвержденный замедлением прогрессирования ТИМ в исследовании SPEAD-A [32], вносит дополнительный вклад в церебропротекцию, воздействуя на сосудистую составляющую когнитивного дефицита.

С этой позиции обоснованным и перспективным представляется использование фиксированных комбинаций препаратов с взаимодополняющим механизмом действия, таких как алоглиптин + пиоглитазон (Инкресинк®). Данная комбинация позволяет одновременно воздействовать на большинство ключевых дефектов «зловещего октета» СД2, обеспечивая мощный и стабильный гликемический контроль с минимальным риском гипогликемий [37, 38]. Последнее имеет критически важное значение с учетом установленной связи между гипогликемией и возрастанием риска как сердечно-сосудистых событий, так и когнитивного снижения. Кардио- и цереброваскулярные преимущества компонентов этой комбинации, доказанные в исследованиях PROactive [13] и EXAMINE [34], равно как и положительное влияние на кардиометаболические факторы риска в реальной клинической практике, позволяют рассматривать ее как инструмент реализации новой парадигмы ведения пациентов с СД2.

Таким образом, ключевым элементом новой парадигмы ведения пациентов с СД должна стать комплексная превентивная стратегия, интегрирующая следующие подходы:

- агрессивное управление кардиометаболическими факторами риска, включая контроль гликемии, АД и коррекцию дислипидемии, особенно в среднем возрасте;
- ранний скрининг когнитивных нарушений с использованием чувствительных инструментов (таких

как шкала МоСа) для своевременного выявления пациентов группы риска;

- целенаправленный выбор сахароснижающей терапии, учитывающий ее долгосрочное влияние на когнитивное здоровье. Приоритет следует отдавать препаратам с доказанными нейропротективными и болезнь-модифицирующими свойствами, таким как пиоглитазон, иДПП-4 (алоглиптин) и арГПП-1, которые воздействуют на общие патогенетические механизмы СД2 и нейродегенерации;
- широкое внедрение комбинированной терапии, в том числе фиксированных комбинаций с взаимодополняющим механизмом действия (например, алоглиптин + пиоглитазон). Это позволяет одновременно воздействовать на множество ключевых дефектов СД2, обеспечивая мощный и устойчивый гликемический контроль с минимальным риском гипогликемий, что крайне важно для сохранения когнитивных функций.

Реализация этой интегративной, патогенетически ориентированной модели ведения пациентов требует тесного междисциплинарного взаимодействия эндокринологов, неврологов и кардиологов. Дальнейшие перспективы в этой сфере связаны с проведением целевых РКИ, оценивающих влияние такой терапии на отдаленные траектории когнитивного снижения, что откроет новые возможности для эффективной профилактики одного из самых тяжелых осложнений СД2.

## Литература/References

1. Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, Moran C, Biessels GJ. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):535–45. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2.
2. Nagai M, Dote K, Forster CY. Is unrecognized cognitive impairment in hypertension unmasked by diabetes mellitus? *Hypertens Res.* 2022;45(6):1082–84. doi: 10.1038/s41440-022-00906-3.
3. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(6):553–61. doi: 10.1001/jama.2018.21442.
4. Juul Rasmussen I, Luo J, Frikke-Schmidt R. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: Associations with cognition and dementia. *Atherosclerosis.* 2024;398:118614. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118614.
5. European Alzheimer's & Dementia Biobank Mendelian Randomization (EADB-MR) Collaboration; Luo J, Thomassen JQ, Bellenguez C, Grenier-Boley B, de Rojas I, Castillo A et al. Genetic associations between modifiable risk factors and Alzheimer disease. *JAMA Netw Open.* 2023;6(5):e2313734. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13734.
6. Larsson SC, Traylor M, Malik R, Dichgans M, Burgess S, Markus HS; CoSTREAM Consortium, on behalf of the International Genomics of Alzheimer's Project. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ.* 2017;359:j5375. doi: 10.1136/bmj.j5375.
7. Kjeldsen EW, Thomassen JQ, Juul Rasmussen I, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Plasma high-density lipoprotein cholesterol and risk of dementia: Observational and genetic studies. *Cardiovasc Res.* 2022;118(5):1330–43. doi: 10.1093/cvr/cvab164.
8. Wolters FJ, Koudstaal PJ, Hofman A, van Duijn CM, Ikram MA. Serum apolipoprotein E is associated with long-term risk of Alzheimer's disease: The Rotterdam Study. *Neurosci Lett.* 2016;617:139–42. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.018.
9. Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma apolipoprotein E levels and risk of dementia: A Mendelian randomization study of 106,562 individuals. *Alzheimers Dement.* 2018;14(1):71–80. doi: 10.1016/j.jalz.2017.05.006.
10. Olmastro E, Molari G, De Beni N, Colpani O, Galimberti F, Gazzotti M et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(5):804–14. doi: 10.1093/eurjpc/zwab208.
11. Wang W, Norby FL, George KM, Alonso A, Mosley TH, Gottesman RF et al. Association of carotid intima-media thickness and other carotid ultrasound features with incident dementia in the ARIC-NCS. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(9):e020489. doi: 10.1161/JAHA.120.020489.
12. El Hussein N, Katzan IL, Rost NS, Blake ML, Byun E, Pendlebury ST et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: A Scientific Statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023;54(6):e272–e291. doi: 10.1161/STR.0000000000000430.
13. Wilcox R, Boussier MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38(3):865–73. doi: 10.1161/01.STR.0000257974.06317.49.
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
15. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, Kamel H, Gorman M, Dearborn J et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke: A planned secondary analysis of the IRIS trial (Insulin Resistance Intervention after Stroke). *Circulation.* 2018;137(5):455–63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458.
16. Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: A new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):109. doi: 10.1186/s12933-021-01294-7.
17. Ha J, Choi DW, Kim KJ, Kim KY, Nam CM, Kim E. Pioglitazone use and reduced risk of dementia in patients with diabetes mellitus with a history of ischemic stroke. *Neurology.* 2023;100(17):e1799–e1811. doi: 10.1212/WNL.000000000000207069.
18. Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Van Giau V. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(9):3165. doi: 10.3390/ijms21093165.
19. Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, Tan L, Yu JT et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev.* 2019;55:100944. doi: 10.1016/j.arr.2019.100944.
20. Cao B, Rosenblatt JD, Brietzke E, Park C, Lee Y, Musial N et al. Comparative efficacy and acceptability of antidiabetic agents for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(10):2467–71. doi: 10.1111/dom.13373.

21. Hui EK, Mukadam N, Kohl G, Livingston G. Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2025;104(3):627–48. doi: 10.1177/13872877251319054.
22. Willmann C, Brockmann K, Wagner R, Kullmann S, Preissl H, Schnauder G et al. Insulin sensitivity predicts cognitive decline in individuals with prediabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(2):e001741. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001741.
23. Pugazhenth S, Qin L, Bouchard R. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in diabetic rats leads to activation of the transcription factor CREB in  $\beta$ -cells. *Eur J Pharmacol.* 2015;755:42–49. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.02.024.
24. Hao FL, Han XF, Wang XL, Zhao ZR, Guo AH, Lu XJ, Zhao XF. The neurovascular protective effect of alogliptin in murine MCAO model and brain endothelial cells. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:181–87. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.064.
25. Ahmed F, Sufian Ahmad S, Mumtaz Alam M, Shaquizzaman M, Kalam Najmi A, Ahmed Khan M. Mechanistic insights toward progress in alogliptin beyond glycemic control: Translational perspective. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2025;14(14):1–14. doi: 10.1186/s43088-025-00601-5.
26. Cohen A, Levine SZ, Vainstein G, Beeri MS, Weinstein G. New-generation antidiabetic medications and dementia risk in older adults with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12(8):100199. doi: 10.1016/j.tpad.2025.100199.
27. Kim JY, Ku YS, Kim HJ, Trinh NT, Kim W, Jeong B et al. Oral diabetes medication and risk of dementia in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;154:116–23. doi: 10.1016/j.diabres.2019.07.004.
28. Li Z, Lin C, Cai X, Lv F, Yang W, Ji L. Anti-diabetic agents and the risks of dementia in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):272. doi: 10.1186/s13195-024-01645-y.
29. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: Systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2012;29(1):14–25. doi: 10.1007/s12325-011-0088-z.
30. Eliasson B, Moller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Fleck P et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: A randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2012;55(4):915–25. doi: 10.1007/s00125-011-2447-3.
31. Chow J, Lim W, Li L, Yu Q, Zhong Y, Wang Z et al. Evaluation and comparison of efficacy and safety of mitochondrial modulator (Imeglimin) and DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A Bayesian network meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2025. doi: 10.1007/s40618-025-02655-9.
32. Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T et al.; Collaborators on the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) Trial. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care.* 2016;39(1):139–48. doi: 10.2337/dc15-0781.
33. Lv Q, Yang Y, Lv Y, Wu Q, Hou X, Li L et al. Long-term effects of different hypoglycemic drugs on carotid intima-media thickness progression: A systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1403606. doi: 10.3389/fendo.2024.1403606.
34. Петунина Н.А., Мартыросян Н.С., Валева Ф.В. Сердечно-сосудистые исходы на фоне терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в зависимости от функции почек и комбинации с метформином: систематический обзор. *Фарматека.* 2022;29(11–12):66–75. doi: 10.18565/pharmateca.2022.11-12.66-75.
35. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М. 2025.
36. Tabesh M, Sacre JW, Mehta K, Chen L, Sajjadi SF, Magliano DJ, Shaw JE. Associations of glycaemia-related risk factors with dementia and cognitive decline in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2025;42(10):e70123. doi: 10.1111/dme.70123.
37. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: A 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(12):1239–46. doi: 10.1111/dom.12377.
38. Wang B, Sun Y, Sang Y, Liu X, Liang J. Comparison of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone combination therapy versus pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes: A system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(46):e12633. doi: 10.1097/MD.00000000000012633.
39. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0125879. doi: 10.1371/journal.pone.0125879.
40. Abdul-Ghani M, Puckett C, Adams J, Khattab A, Baskoy G, Cersosimo E et al. Durability of triple combination therapy versus stepwise addition therapy in patients with new-onset T2DM: 3-Year follow-up of EDICT. *Diabetes Care.* 2021;44(2):433–39. doi: 10.2337/dc20-0978.
41. Шестакова М.В., Харахулах М.И., Белоліпецкий Я.А. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в реальной клинической практике: результаты исследования PROsperity. *Сахарный диабет.* 2025;28(2):198–209. doi: 10.14341/DM13238.
42. Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. ОХЛП алоглиптин + пиоглитазон. ЛП-№(000188)-(ПГ-РУ) от 12.07.2024. Доступ: [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC) (дата обращения – 23.11.2025).
43. Betteridge DJ, DeFronzo RA, Chilton RJ. PROactive: Time for a critical appraisal. *Eur Heart J.* 2008;29(8):969–83. doi: 10.1093/eurheartj/ehn114.
44. Vademecum. Перечень ЖНВЛП пополнен 18 наименованиями. Январь, 2025. Доступ: <https://vademecum.ru/news/2025/01/20/perechen-zhnvlp-popolnitsya-18-naimenovaniyami/> (дата обращения – 23.11.2025).

**Конфликт интересов.** Статья опубликована при поддержке компании АО «Нижфарм». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании АО «Нижфарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

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

Белоліпецкий Ярослав Александрович — старший медицинский советник АО «Нижфарм». ORCID: 0000-0002-4211-0246; eLibrary SPIN: 9184-3895; e-mail: yaroslav.belolipetskiy@nizhpharm.ru; cibion88@gmail.com

\*Автор, ответственный за переписку: t.y.demidova@gmail.com

Рукопись получена 13.09.2025. Рецензия получена 20.11.2025. Принята к публикации 23.11.2025.

**Conflict of interests.** Publication of this article has been supported by Nizhpharm JSC. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of JSC Nizhpharm. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

\*Tatiana 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; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Yaroslav A. Belolipetskiy — Senior Medical Advisor, Nizhpharm JSC, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4211-0246; eLibrary SPIN: 9184-3895; e-mail: yaroslav.belolipetskiy@nizhpharm.ru; cibion88@gmail.com

\*Corresponding author: t.y.demidova@gmail.com

Received: 13.09.2025. Revision Received: 20.11.2025. Accepted: 23.11.2025.





# Ювенильная фиброаденома молочной железы у 7-летней девочки с преждевременным половым развитием

Шаповалова А.Э., Маказан Н.В., Чугунов И.С., Безлепкина О.Б.

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

В статье представлено первое в России описание ювенильной фиброаденомы (ФА) у 7-летней девочки с гонадотропин-зависимым преждевременным половым развитием (ППР). Пациентка была госпитализирована в ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с ускоренным ростом и асимметрией молочных желез. Было диагностировано центральное ППР, выявлено солидное образование в левой молочной железе. В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» было выполнено иссечение опухоли, подтверждена ювенильная ФА. По данным УЗИ, сохранялись остаточные фиброматозные участки, рекомендовано наблюдение онкологом. С 7,5 года девочке была начата терапия аналогом гонадотропин-рилизинг гормона, на фоне которой очаги опухоли полностью регрессировали за 20 мес. Клинические данные позволяют предположить связь ФА и ППР (дебют на фоне пубертата и регресс опухоли при снижении уровня половых гормонов), а также рассмотреть ФА как возможное осложнение ППР. Однако эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** фиброаденома, преждевременное половое развитие, гормонозависимые опухоли, молочная железа, дети.

**Для цитирования:** Шаповалова А.Э., Маказан Н.В., Чугунов И.С., Безлепкина О.Б. Ювенильная фиброаденома молочной железы у 7-летней девочки с преждевременным половым развитием. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 94–99. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-11



## Juvenile fibroadenoma of the breast in a 7-year-old girl with precocious puberty

Shapovalova A.E., Makazan N.V., Chugunov I.S., Bezlepkina O.B.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

We present the first reported case of a juvenile fibroadenoma (FA) in a seven-year-old girl with gonadotropin-dependent precocious puberty (PP). The girl was admitted to the Endocrinology Research Centre with accelerated growth and breast asymmetry. Examination revealed central PP and a solid mass in the left breast. Surgical excision of the mass was performed at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, juvenile FA was confirmed. Postoperative ultrasound showed residual fibromatous tissue, oncologic follow-up was recommended. At the age of 7.5 years, therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs was initiated, resulting in regression of the tumor foci over the course of 20 months. The clinical data suggest a potential association between the FA and PP: manifestation at the onset of puberty and regression in response to a decrease in sex hormone levels. FA may therefore represent a possible complication of PP. This hypothesis requires further investigation.

**Key words:** fibroadenoma, precocious puberty, hormone-dependent neoplasms, breast, children.

**For citation:** Shapovalova A.E., Makazan N.V., Chugunov I.S., Bezlepkina O.B. Juvenile fibroadenoma of the breast in a 7-year-old girl with precocious puberty. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 94–99. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-11

### Актуальность

Фиброаденома (ФА) — наиболее распространенное доброкачественное образование молочной железы (МЖ) у молодых женщин. У детей эта опухоль развивается в период полового созревания и называется ювенильной. Частота встречаемости ювенильных фиброаденом варьирует от 2,2 до 4%, при этом до 94% хирургически удаленных образований МЖ у девочек-подростков являются ФА [1, 2].

Предполагаемым патогенетическим механизмом формирования ФА выступает гиперчувствительность

ткани МЖ к эстрогеновой стимуляции, что объясняет распространенность ФА у детей после начала полового развития [2].

Преждевременное половое развитие (ППР) — появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет. Выделяют гонадотропин-зависимое (центральное) ППР, возникающее в результате преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, и гонадотропин-независимое (периферическое), обусловленное продукцией половых стероидов гонадами, надпочеч-

никами или гормонально-активными опухолями этих органов [3].

Ниже представлен уникальный случай развития ювенильной ФА у 7-летней девочки с подтвержденным центральным ППР. Наше наблюдение поднимает важные клинические вопросы: может ли ФА рассматриваться как одно из возможных осложнений ППР, и как выбирать тактику ведения ФА в педиатрической практике.

### Описание клинического случая

*Девочка в возрасте 7 лет 2 мес.* впервые госпитализирована в ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова) в связи с признаками ППР и образованием в левой МЖ.

Наследственный анамнез отягощен по диффузному нетоксическому зобу, данных в пользу онкологических заболеваний в семье нет.

С 5 лет у девочки отмечается ускорение роста, с 6 лет — увеличение МЖ, появление аксиллярного и лобкового оволосения. При амбулаторном обследовании по месту жительства выявлено опережение «костного возраста» на 4 года, исследование гормонального профиля не проводилось. Рекомендовано динамическое наблюдение.

С 6,5 года у девочки начала развиваться асимметрия МЖ за счет выраженного увеличения левой МЖ, по поводу чего она была повторно обследована детским эндокринологом. Выявлены пубертатные показатели уровня гонадотропинов: лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 8,01 мМЕ/мл, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 6,66 мМЕ/мл, эстрадиол — 187,5 пмоль/л. «Костный возраст» соответствовал 11 годам. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза объемные образования не обнаружены, М-эхо — 3 мм, данные о размерах матки и яичников не указаны. На УЗИ МЖ визуализировалось образование овоидной формы, с четкими контурами, размерами 8,0 × 4,5 × 8,0 см в левой МЖ. Пациентка была направлена в НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова с целью дообследования.

На момент первой госпитализации в наш центр у девочки отмечались ускорение роста — 141,1 см (SDS роста: +3,0), избыточная масса тела — 41,4 кг (SDS индекса массы тела: +1,8). Половое развитие — Таннер 3 (В3, Р3), Me abs. При осмотре левая МЖ была значительно увеличена в размере, уплотнена, неоднородна, безболезненна, имела выраженный сосудистый рисунок, выделения из сосков отсутствовали (рис. 1). На основании клинической картины, ускорения «костного возраста» на 4 года, пубертатных базальных уровней гонадотропинов (ЛГ — 2,45 Ед/л при референсных значениях 0–1,5, ФСГ — 6,7 Ед/л при референсных значениях 0–2,5) и эстрадиола (170,8 пмоль/л при референсных значениях 50–120), результатов пробы с аналогом



**Рисунок 1.** Молочные железы наблюдавшейся девочки при госпитализации в НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова в возрасте 7 лет 2 мес.

гонадотропин-рилизинг-гормона (максимальный выброс ЛГ — 165 Ед/л при референсных значениях <6), пубертатных размеров матки (3,5 × 3 × 1,8 см, толщина эндометрия 0,7 см) и яичников (правый — 5,9 см<sup>3</sup>, структура с фолликулами 0,6–0,8 см, левый — 5,8 см<sup>3</sup>, структура с фолликулами 0,4–0,7 см) по данным УЗИ, отсутствия объемных образований головного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ), у девочки было **диагностировано гонадотропин-зависимое ППР.**

**Данные УЗИ левой МЖ:** выявлено солидное образование, с четкими контурами, пониженной эхогенности, с тонкими линейными гиперэхогенными включениями, размерами 9,6 × 4,0 см. Железистая ткань лоцировалась отдельными пластами на периферии. Правая МЖ без патологии, железистая ткань определялась единым пластом, толщина слоя составила 1,5 см. В левой подмышечной области наблюдались увеличенные лимфоузлы размерами 2,0 × 0,7 и 2,4 × 0,9 см, пониженной эхогенности.

Пациентке было рекомендовано дообследование у онколога с целью уточнения диагноза и определения тактики ведения.

В 7 лет 3 мес. девочка *госпитализирована в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»* (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).

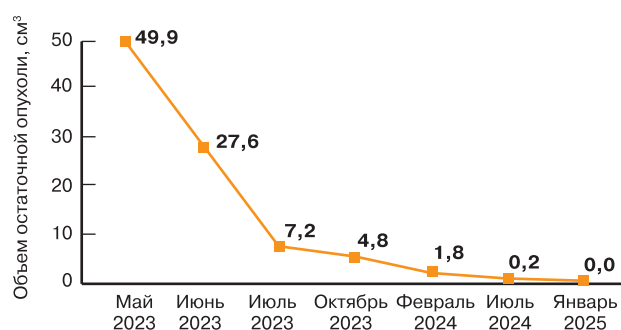
**Данные УЗИ МЖ:** нижецентральные отделы левой МЖ представлены объемным узловым образованием, с четким волнистым контуром, размерами 9,2 × 6,8 × 8,3 см, средней эхогенности, солидной однородной мелкосетчатой структуры — BIRADS 3. Неизменная железистая ткань смещена в верхненаружные отделы, однородная, протоки не расширены. Аксиллярные лимфоузлы слева увеличены, структурные, размерами 0,9 × 0,4 × 2,1 × 0,9 см.

Выполнена **тонкоигольная биопсия**, по данным цитологического исследования пунктата, картина вероятнее всего, соответствовала ФА.

Было принято **решение о проведении хирургического лечения в объеме иссечения образования левой МЖ.**



**Рисунок 2.** Динамика темпов роста и «костного возраста» у наблюдавшейся пациентки



**Рисунок 3.** Динамика объема остаточных очагов фиброаденомы на фоне терапии аналогом гонадотропин-рилизинг гормона у наблюдавшейся пациентки

Гистологически материал представлен многоузловым образованием размерами  $11 \times 9 \times 5$  см, на всем протяжении покрытым капсулой; ткань опухоли бифазного строения: первый компонент представлен стромой с неравномерной плотностью распределения клеточных элементов, второй — протоковыми структурами различной формы и размера, часть из которых кистозно расширена. На большем протяжении определялась столбчатоклеточная гиперплазия эпителия без атипии; митотическая активность в эпителиальном компоненте — 2–3 фигуры митоза на 10 полей зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ . **Диагностирована ювенильная ФА.**

**Данные послеоперационного УЗИ МЖ:** в ткани левой МЖ наблюдались объемные образования размерами от  $0,9 \times 1,0 \times 1,0$  до  $5,3 \times 3,0 \times 6,0$  см, имевшие четкие контуры, пониженную эхогенность, неоднородную солидную структуру, кистозные включения со взвесью — остаточные фиброматозные очаги.

Учитывая доброкачественный характер образования МЖ и продолжавшийся рост опухоли на фоне радикального лечения, пациентке было **рекомендовано динамическое наблюдение у онколога.**

С 7 лет 3 мес. девочка получает терапию пролонгированным аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ): трипторелин — 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Первоначально у пациентки были пропуски инъекций,

в дальнейшем терапия стала проводиться регулярно в рекомендованном режиме.

В настоящее время девочка наблюдается эндокринологом по месту жительства и в НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова. При последнем обследовании на фоне лечения трипторелином в течение 1 года 7 мес. у пациентки отмечались нормализация темпов роста — 5,23 см/год (SDS скорости роста: -0,33; *рис. 2*); незначительная прогрессия полового развития — Таннер 3–4 (В3–4, Р4), Ме abs; умеренная прогрессия «костного возраста» на 6 мес.; показатели эстрадиола и ЛГ на пробе с аГнРГ в пределах целевых значений — 61,1 пмоль/л (референсные значения  $<70$ ) и 1,4 Ед/л (референсные значения  $<4$ ) соответственно; отсутствие увеличения размеров матки по данным УЗИ ( $3,2 \times 2,5 \times 1,8$  см, толщина эндометрия 0,4 см) и яичников (правый — 5,3 см³, структура с фолликулами до 0,5 см, левый — 5,7 см³, структура с фолликулами до 0,5 см). Такие показатели свидетельствовали об эффективности проводимой терапии пролонгированными аГнРГ.

Девочка также находится под наблюдением онколога в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В ходе динамического ультразвукового контроля у нее зарегистрирована динамика в виде уменьшения размеров фиброматозных участков в левой МЖ вплоть до полного их регресса (*рис. 3*). МРТ молочных желез с целью динамического наблюдения не проводилась.

Учитывая ранний дебют и стремительный рост опухоли, а также ассоциацию ФА с наследственными опухолевыми синдромами (синдромом Коудена, Карни-комплексом), девочке **проведено полноэкзомное секвенирование методом NGS**: в гене *MKRN3* (NM 005664.4) в 1-м экзоне обнаружен ранее не описанный гетерозиготный вариант (*HG38, chr15:23566765 G>A, с.983G>A*). Дефекты этого гена ассоциированы с ППР в случае их унаследования от отца, однако патогенность выявленного варианта остается неустановленной ввиду невозможности определения его происхождения (молекулярно-генетическое исследование отцу девочки не было выполнено по объективным причинам).

## Обсуждение

Развитие ФА МЖ характерно для женщин репродуктивного возраста, преимущественно младше 35 лет [1]. У детей ее формирование происходит в подростковом периоде, единичные случаи описаны и в фазе мини-пубертата [1, 2, 4]. Сведения об образовании ФА у девочек с ППР в доступной литературе отсутствуют.

В систематическом обзоре Brownstone N.D. et al. проанализировано 33 педиатрических случая ФА (средний возраст исследованных девочек — 14 лет) [2]. В статье Адамян Л.В. с соавт. представлен ретроспективный анализ 764 пациенток, госпитализированных в 2014–2023 гг. в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохра-



ранения г. Москвы» по поводу патологии МЖ: в нем у 325 (42,5%) девочек старше 12 лет было обнаружено образование МЖ, у 84 из них (26%) диагностирована ювенильная ФА. При этом большинство исследованных пациенток с ФА было более старшего возраста — 16 и 17 лет (28,6 и 37,5% соответственно) [5].

В 2005 г. Jung Y.S. et al. сообщили о случае само-го раннего выявления ФА у 13-месячной девочки. Одностороннее увеличение груди у нее отмечалось с 3 мес., по данным УЗИ было выявлено инкапсулированное образование до 4 см, по результатам биопсии подтверждена ювенильная ФА. Авторы указывают на отсутствие лабораторных и инструментальных подтверждений ППР в этом наблюдении, однако данные о показателях гормонального профиля, «костного возраста», размеров органов малого таза в статье не представлены. Возраст девочки на момент манифестации ФА соответствовал периоду мини-пубертата [4].

Предполагается, что ключевым звеном в патогенезе ФА служит высокая чувствительность ткани МЖ к воздействию эстрогенов, в результате чего запускается выраженная пролиферация как эпителиальных (железистых), так и стромальных (соединительнотканых) клеток [1, 2]. С целью подтверждения этой гипотезы проведено несколько исследований, направленных на оценку экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани ФА. Полученные данные оказались неоднозначными. Так, Cericatto R. et al. обнаружили повышенную экспрессию эстрогеновых рецепторов-альфа (ER- $\alpha$ ) в эпителиальной ткани ФА по сравнению с нормальной тканью МЖ [6]. Напротив, в работе Branchini G. et al. уровень ER- $\alpha$  в опухоли не отличался от такового в контроле. Кроме того, этими авторами была обнаружена повышенная экспрессия прогестероновых рецепторов (PR) [7]. В ходе исследования Sapino A. et al. наблюдалась положительная экспрессия эстрогенового рецептора-бета (ER- $\beta$ ), преимущественно в стромальных клетках ФА, причем на момент установления диагноза средний возраст был значительно ниже у пациенток с ER- $\beta$ -положительными, чем с ER- $\beta$ -отрицательными ФА (33,6 и 47,6 года соответственно); это может свидетельствовать о потенциальной эстрогеновой регуляции роста опухоли [8].

Таким образом, несмотря на наличие отдельных свидетельств о гормональной чувствительности ФА на уровне экспрессии рецепторов, в настоящее время основными доводами в пользу их эстрогенозависимой природы остаются клинические наблюдения, в частности, высокая выявляемость ФА у девушек после старта пубертата и регресс опухолей в постменопаузальном периоде [2].

Наш клинический случай может служить дополнительным аргументом в пользу гипотезы о гиперчувствительности ФА к эстрогеновой стимуляции. У наблюдавшейся девочки опухоль сформировалась на фоне центрального ППР, при котором показатели

половых гормонов, включая эстрадиол, соответствуют пубертатным значениям. Более того, назначение терапии пролонгированным аГнРГ, направленной на подавление гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и торможение темпов полового развития, сопровождалось полным регрессом остаточных фиброматозных очагов. Эти данные подкрепляют представления об эстрогеновой регуляции роста опухоли, но для окончательного подтверждения этой теории необходимы дальнейшие исследования.

Помимо рассмотренных гормонозависимых механизмов, развитие ФА может быть ассоциировано с генетическими опухолевыми синдромами, такими как синдром Коудена, Карни-комплекс [1, 9]. Клинические признаки, характерные для этих симптомокомплексов, у нашей пациентки не наблюдались. Онкологических заболеваний в семье не было. Однако, принимая во внимание раннюю манифестацию, большой объем опухоли, а также наличие сопутствующего гонадотропин-зависимого ППР, нельзя было исключить возможность генетической природы заболевания. Пациентке было проведено полноэкзомное секвенирование методом массового параллельного секвенирования (NGS), по результатам которого патогенных вариантов, объясняющих клиническую картину, обнаружено не было.

В представленном нами случае обращает на себя внимание не только возраст дебюта ФА, но и стремительный рост образования. Опухоли размером более 5 см, массой выше 500 г или занимающие не менее 4/5 груди относят к гигантским ФА. Они характеризуются быстрым увеличением объема, наличием болевого синдрома, выраженной деформацией ткани и потенциальной угрозой для нормального развития МЖ [1, 10].

Гигантские варианты ФА встречаются у девочек преимущественно в возрасте 10–18 лет, в среднем в 13 лет. Их распространенность составляет всего 0,5–2,0% всех случаев ФА [1, 10].

Развитие гигантских ФА, как и простых, связывают с повышенной чувствительностью ткани МЖ к эстрогенам [10]. В литературе отсутствуют исследования, напрямую сравнивающие уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов в эпителиальном или стромальном компонентах данных форм опухоли. Наибольший интерес в контексте возможных молекулярных различий представляет работа Yin Lee J.P. et al., в которой предпринята попытка дифференцировать гигантские и простые ФА по профилю генной экспрессии: гигантские формы по сравнению с простыми ФА характеризовались повышенной экспрессией генов, ассоциированных с клеточной пролиферацией и иммунным ответом (*FNI*, *IL3*, *CDC6*, *FGF8*, *BMP8A*), что, возможно, и определяет их более агрессивный рост. Существенных различий в морфологических признаках между гигантскими и простыми ФА не отмечается [11].

Помимо демонстрации вероятной связи ФА с ППР, наш случай акцентирует внимание на более широкой

клинической проблеме — отсутствии как российских, так и международных стандартов диагностики и лечения ФА в педиатрической практике. Это может затруднять определение тактики ведения ФА у детей, особенно в нетипичных клинических ситуациях.

В доступной литературе приведены рекомендации Американского колледжа радиологии (American College of Radiology, ACR) и Американского общества хирургов-маммологов (American Society of Breast Surgeons, ASBrS), в которых рассмотрены принципы дифференциальной диагностики узловых образований МЖ, критерии выбора консервативного и хирургического лечения. «Золотым стандартом» диагностики ФА у женщин служит выявление объемного образования при пальпации, визуализация с помощью УЗИ, оценка по системе ACR BI-RADS и при необходимости проведение тонкоигольной аспирационной (ТАБ) или толстоигольной биопсии (core-биопсия). Бессимптомные ФА, не увеличивающиеся в размерах и не вызывающие косметической деформации, требуют динамического наблюдения. В случаях гигантских форм ФА рекомендовано выбирать хирургическое вмешательство. Несмотря на распространенность ФА после наступления пубертата, указанные рекомендации не содержат разделов, касающихся подростковой популяции [12, 13].

Аналогичная ситуация наблюдается и в нашей стране: в клинических рекомендациях Российского общества онкоммаммологов представлены предпочтительные подходы к диагностике и лечению ФА у девушек старше 18 лет, однако вопросы ведения девочек-подростков в документе не рассматриваются. Рекомендации по ведению взрослых пациенток с ФА не противоречат международным [14].

Вместе с тем сведения о практических подходах в отношении ФА у детей приведены в методических руководствах профильных специалистов, систематических обзорах и клинических наблюдениях. Наиболее актуальной работой по всем формам ФА в подростковой популяции является систематический обзор Brownstone N.D. et al., в который вошли 19 исследований 2009–2019 гг., включивших 33 девочки со средним возрастом 14 лет. В этой работе впервые был предложен алгоритм хирургической тактики, учитывающий размер опухоли, расположение и сонографические признаки: при размере образования менее 3 см и доброкачественных характеристиках по данным УЗИ (BI-RADS 3) показано динамическое наблюдение пациентки, при объеме опухоли более 3 см, наличии болевого синдрома, косметического дефекта, признаков злокачественности по данным УЗИ — хирургическое лечение. Рутинное проведение биопсии не рекомендуется из-за сложности дифференциальной диагностики ФА с другим фиброэпителиальным образованием, характеризующимся риском злокачественной трансформации, — филоидной опухолью [2].

В русскоязычной литературе крупные систематические обзоры, посвященные ФА у подростков, от-

сутствуют. В методическом руководстве по детской и подростковой маммологии — монографии М.Л. Травиной и М.Т. Травина — специалисты подчеркивают невозможность применения клинических рекомендаций, разработанных для взрослых, ввиду анатомических особенностей МЖ в подростковом возрасте. В работе предложен алгоритм ведения ФА у девочек от 10 до 18 лет: при размере образования менее 2 см рекомендовано динамическое наблюдение, более 2 см — диагностическая пункция с последующим хирургическим лечением в случае роста опухоли [15].

В случае нашей пациентки-девочки диагностическими методами выбора стали УЗИ и ТАБ. С помощью УЗИ были установлены размеры и структура опухоли, выполнена оценка образования по системе BI-RADS (категория 3: доброкачественное образование с крайне маловероятной злокачественностью — 0–2%). Результаты ТАБ дали основания заподозрить ФА. Учитывая объем опухоли и нетипичное течение заболевания, была выбрана хирургическая тактика лечения.

После верификации ФА девочке с центральным ППР была инициирована терапия пролонгированными формами аГнРГ согласно клиническим рекомендациям [3]. Лечение дало положительный эффект не только в виде торможения пубертата, но и полного регресса остаточных фиброматозных очагов. Подобная терапия не представлена ни в отечественных, ни в зарубежных протоколах по ведению ФА у молодых женщин. Данных о медикаментозном лечении ФА или профилактике их рецидивирующего течения у детей на текущий момент в литературе нет.

Таким образом, на сегодняшний день ведение ФА у девочек-подростков осуществляется на основании данных клинических рекомендаций, предназначенных для взрослых, или методических пособий профильных специалистов. Однако подобный подход не учитывает возрастные особенности развивающихся МЖ и стадии полового развития детей, что может привести к неправильному выбору тактики ведения пациенток.

## Заключение

Мы представили уникальное клиническое наблюдение развития ювенильной гигантской ФА у 7-летней девочки с подтвержденным центральным ППР.

Предположение об эстрогенозависимой природе ФА в нашем случае основывается исключительно на клинических данных — формировании опухоли на фоне гормонального статуса, соответствующего стадии активного пубертата, и полном регрессе остаточных фиброматозных очагов после инициации терапии аГнРГ. Иммуногистохимического исследования послеоперационного материала мы не проводили.

В связи с отсутствием данных о развитии ФА на фоне ППР и ограниченность исследований, оценивающих экспрессию рецепторов половых стероидов в ткани опухоли, нельзя исключать, что представленный случай является казуистическим. Возможно,

помимо гормонального воздействия, в патогенезе ФА участвуют и другие факторы – генетические или молекулярные, которые мы не учитываем. С другой стороны, существует вероятность недостаточной диагностики случаев ФА у девочек с ППР, особенно если выраженная асимметрия МЖ ошибочно расценивается как физиологический пубертатный вариант.

Для подтверждения вышеуказанной гипотезы необходимы исследования иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров ФА и их корреляции с клинической картиной, а также повышение настороженности специалистов в случаях развития значимой асимметрии МЖ у девочек с признаками ППР.

## Литература/References

- Lee M, Soltanian HT. Breast fibroadenomas in adolescents: Current perspectives. *Adolesc Health Med Ther*. 2015;6:159–63. doi: 10.2147/AHMT.S55833.
- Brownstone ND, Celie KB, Spigland NA, Otterburn DM. Pediatric breast fibroadenomas: A systematic review and algorithm for treatment. *Ann Plast Surg*. 2019;83(5):601–5. doi: 10.1097/SAP.0000000000001717.
- Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Зубкова Н.А. с соавт. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». Проблемы Эндокринологии. 2021;67(5):84–103. doi: 10.14341/probl12821.
- Jung YS, Lee KJ, Yoon TI, Kim MW, Yim HE, Kim YB et al. Juvenile fibroadenoma in 13-month-old female child. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(1-2):78–79. doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00545.x.
- Адамян Л.В., Короткова С.А., Пивазян Л.Г., Тургунова Г.М., Степанян А.А., Осипова Г.Т. Патология молочной железы в практике гинеколога детей и подростков (собственные данные). Проблемы репродукции. 2024;30(3):23–32. doi: 10.17116/repro20243003123.
- Cericatto R, Pozzobon A, Morsch DM, Menke CH, Brum IS, Spritzer PM. Estrogen receptor- $\alpha$ , bcl-2 and c-myc gene expression in fibroadenomas and adjacent normal breast: Association with nodule size, hormonal and reproductive features. *Steroids*. 2005;70(3):153–60. doi: 10.1016/j.steroids.2004.10.013.
- Branchini G, Schneider L, Cericatto R, Capp E, Brum IS. Progesterone receptors A and B and estrogen receptor  $\alpha$  expression in normal breast tissue and fibroadenomas. *Endocrine*. 2009;35(3):459–66. doi: 10.1007/s12020-009-9176-0.
- Sapino A, Bosco M, Cassoni P, Castellano I, Arisio R, Cserni G et al. Estrogen receptor- $\beta$  is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol*. 2006;19(4):599–606. doi: 10.1038/modpathol.3800574.
- Михайлова С.Н., Семенова В.В., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т., Хестанов Д.Б., Варфоломеева С.П. Актуальность генетического тестирования у молодых пациенток с фиброаденомами молочных желез. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2023;10(4):44–48. doi: 10.21682/2311-1267-2023-10-4-44-48.
- Eleftheriades A, Tsarna E, Toutoudaki K, Paschalidou E, Christopoulos N, Georgopoulos I et al. Giant juvenile fibroadenoma: Case report and review of the literature. *J Clin Med*. 2023;12(5):1855. doi: 10.3390/jcm12051855.
- Yin Lee JP, Thomas AJ, Lum SK, Shamsudin NH, Hii LW, Mai CW et al. Gene expression profiling of giant fibroadenomas of the breast. *Surg Oncol*. 2021;37:101536. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101536.
- Expert Panel on Breast Imaging; Klein KA, Kocher M, Lourenco AP, Niell BL, Bennett DL, Chetlen A et al. ACR Appropriateness Criteria® palpable breast masses: 2022 Update. *J Am Coll Radiol*. 2023;20(5S):S146–S163. doi: 10.1016/j.jacr.2023.02.013.
- Kopkash K, Yao K. The surgeon's guide to fibroadenomas. *Ann Breast Surg*. 2020;4:25. doi: 10.21037/abs-20-100.
- Высоцкая И.В., Летягин В.П., Черенков В.Г., Лактионов К.П., Бубликов И.Д. Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;12(3):43–52.
- Травина М.Л., Травин М.Т. Детская и подростковая маммология. Монография. М.: Полиграфист и издатель. 2021; 104 с. (Информационные материалы. ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации). ISBN: 978-5-6046352-9-2.

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

**Источники финансирования.** Работа проведена в рамках темы госзадания 123021000045-4 «Генетическая персонализация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей».

**Согласие пациента.** Законный представитель пациента добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

\*Шапалова Анна Эдуардовна – клинический ординатор ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1533-6741; e-mail: ashapovalova26@gmail.com

Маказан Надежда Викторовна – к.м.н., старший научный сотрудник детского отделения опухолей эндокринной системы ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3832-6367; e-mail: nmakazan@yandex.ru

Чугунов Игорь Сергеевич – к.м.н., заведующий детским отделением опухолей эндокринной системы, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова». ORCID: 0000-0003-4915-1267; eLibrary SPIN: 1514-5005; e-mail: chugunov.igor@endocrincentr.ru

Безлепкина Ольга Борисовна – д.м.н., профессор, директор Института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-9621-5732; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

\*Автор, ответственный за переписку: ashapovalova26@gmail.com

Рукопись получена 14.07.2025. Рецензия получена 31.07.2025. Принята к публикации 20.09.2025.

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

**Funding sources.** The work was conducted within the framework of state contract topic 123021000045-4 “Genetic personalization of rare variants of growth retardation and sexual development delay in children”.

**Patient's consent.** The patient's legal representative voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form.

\*Anna E. Shapovalova – resident of Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1533-6741; e-mail: ashapovalova26@gmail.com.

Nadezhda V. Makazan – C. Sci. (Med.), researcher at Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3832-6367; e-mail: nmakazan@yandex.ru.

Igor S. Chugunov – C. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Department of Tumors of the Endocrine System, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4915-1267; eLibrary SPIN: 1514-5005; e-mail: chugunov.igor@endocrincentr.ru

Olga B. Bezlepkina – D. Sci. (Med.), Professor, Director of Institute of Pediatric Endocrinology, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9621-5732; SPIN-code: 3884-0945; email: olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

\*Corresponding author: ashapovalova26@gmail.com

Received: 14.07.2025. Revision Received: 31.07.2025. Accepted: 20.09.2025.





# Синдром резистентности к тиреоидным гормонам: трудности диагностики и лечения

Лебедева Е.А.<sup>1</sup>, Михайлова Е.Г.<sup>2</sup>, Калабина Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

<sup>2</sup>ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой», г. Самара

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ) – редкое генетически обусловленное заболевание, вызванное мутациями в гене тиреоидного рецептора  $\beta$ . Для него характерно необычное сочетание высоких показателей тиреотропного и тиреоидных гормонов. Основным проявлением СРТГ выступает зоб, при этом его клиника разнообразна: у одного и того же пациента могут наблюдаться симптомы и тиреотоксикоза, и гипотиреоза, кроме того, даже больные с одинаковой мутацией в гене тиреоидного гормона в пределах одной семьи подчас демонстрируют совершенно разную клиническую картину. Все это создает трудности в выборе терапии. Особенностью лечения СРТГ является назначение препаратов тиреоидных гормонов в высоких дозах в сочетании с бета-блокаторами. При этом необходимо избегать назначения тиреостатиков, тиреоидэктомии, радиоiodтерапии. Цель предлагаемой статьи – повысить осведомленность врачей об этом редком заболевании.

**Ключевые слова:** синдром резистентности к тиреоидным гормонам, гипертиреозидизм, мутации тиреоидного рецептора.

**Для цитирования:** Лебедева Е.А., Михайлова Е.Г., Калабина Е.В. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам: трудности диагностики и лечения. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 100–104. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-12



## Thyroid hormone resistance syndrome: Diagnostic and therapeutic challenges

Lebedeva E.A.<sup>1</sup>, Mikhaylova E.G.<sup>2</sup>, Kalabina E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Samara, Russia

<sup>2</sup>Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova, Samara, Russia

Thyroid hormone resistance syndrome (THRS) is a rare genetic disorder caused by mutations in the thyroid hormone receptor beta (THRB) gene. It is characterized by an unusual combination of elevated levels of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones. The primary symptom of THRS is goiter. The clinical presentation is diverse, with the same patient exhibiting both symptoms of thyrotoxicosis and hypothyroidism. Even patients with the same mutation in the thyroid hormone receptor gene within the same family demonstrate completely different clinical pictures. All this creates difficulties in choosing a therapy. A peculiarity of the treatment of THRS is the administration of high-dose thyroid hormone preparations in combination with beta-blockers. The use of thyrostatic drugs, thyroidectomy, and radioiodine therapy should be avoided. This article aims to raise awareness among physicians about this disease.

Key words: thyroid hormone resistance syndrome, hyperthyroidism, thyroid receptor mutations.

For citation: Lebedeva E.A., Mikhaylova E.G., Kalabina E.V. Thyroid hormone resistance syndrome: Diagnostic and therapeutic challenges. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 100–104. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-12

### Введение

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ) – редкое наследственное заболевание, впервые описанное в 1967 г. и встречающееся примерно у 1 из 40 000 человек. Частота его среди представителей обоих полов одинакова, однако может несколько варьироваться среди разных этнических групп. Причиной СРТГ выступает мутация в гене рецептора тиреоидного гормона  $\beta$  (THRB), вызывающая снижение чувствительности тканей-мишеней к тиреоидным гормонам. Наследование заболевания обычно носит аутосомно-доминантный характер, поэтому для его диагностики большое значение имеет выявление указанной мутации как у самого пациента, так и у его ближайших родственников.

**Патогенез СРТГ.** Для лучшего понимания патогенеза СРТГ следует вспомнить основные этапы биологического действия тиреоидных гормонов [1]. Основным среди них является трийодтиронин (Т3). Функция щитовидной железы находится под контролем тиреотропного гормона (ТТГ), который вырабатывается в тиреотрофах гипофиза. ТТГ связывается с собственным рецептором на поверхности тиреоцита, и под его влиянием происходит активация захвата йодидов, активация тиреопероксидазы (ТПО), синтез тиреоглобулина и образование Т3 и тироксина (Т4). Действие тиреоидных гормонов реализуется через ядерные рецепторы, присутствующие практически во всех тканях организма и принадлежащие к семейству лиганд-зависимых белковых факторов

транскрипции. Эти рецепторы связаны с хроматином ДНК и другими ядерными белками, вместе с которыми образуют гетеродимеры. Участок ДНК, с которым связан рецептор, называется тиреоидчувствительным элементом (ТЧЭ). Тиреоидный рецептор имеет сложную структуру: он содержит С-концевой участок, связывающий лиганд Т3, гидрофобный карман, куда помещается лиганд, ДНК-связывающий домен, а между ними шарнирный фрагмент [2]. Рецептор становится активным в форме гетеродимера, комплексируясь также с другими ядерными рецепторами, например с рецептором ретиноевой кислоты.

Разделяют несколько изоформ тиреоидного рецептора — TRα1, TRα2, TRβ1, TRβ2. TRα2 не связывает Т3 и даже блокирует функцию других рецепторов. TRα1 преимущественно экспрессируется в скелетных мышцах и сердечной мышце, в буром жире. TRβ1 присутствует в печени, почках и мозге, TRβ2 — в гипофизе в тиреотрофах. Для понимания патогенеза СРТГ следует уделить особое внимание именно локализации TRβ2 в гипофизе. Лиганд Т3, соединяясь с рецептором TRβ2, не стимулирует, а ингибирует продукцию ТТГ. Это можно объяснить присутствием негативных ТЧЭ, под влиянием которых происходит не усиление, а ослабление транскрипции β-субъединицы ТТГ. Т3 также ингибирует экспрессию гена гипоталамического тиролиберина. Таким образом осуществляется регуляция по типу обратной связи, когда повышение Т3 приводит к уменьшению образования ТТГ.

**Генетическая основа СРТГ.** В настоящее время при СРТГ идентифицировано 236 различных мутаций в 805 семьях. Вариабельность тяжести резистентности к ТГ обусловлена характером и положением генетического дефекта. Мутации расположены в функциональных областях лиганд(Т3)-связывающего домена и прилегающего шарнирного участка. Мутации со сдвигом рамки считывания, вызывающие nonsense-удлинение карбоксильного конца TRβ, нарушают не только связывание лиганда, но и взаимодействие с кофакторами [3].

Аналогично мутации с почти нормальным связыванием лиганда могут нарушать функцию рецептора через дефекты связывание с ДНК (*R243Q/W*). Другие мутации (*L454V* и *R383H*) имеют измененное связывание с коактиваторами или корепрессорами. У 14% лиц с фенотипом СРТГ мутации в гене THRB выявить не удалось. В редких семейных случаях причиной этого синдрома может быть мозаицизм. Гомозиготные мутации THRB характеризуются более тяжелыми клиническими проявлениями. При СРТГ могут встречаться и мутации *de novo*.

**Диагностика СРТГ.** Основным диагностическим признаком СРТГ служит высокий уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови при отсутствии подавления ТТГ [4]. Это породило представление о нарушении регуляторной обратной связи между тиреоидными гормонами и ТТГ, хотя на самом деле

подобная ситуация абсолютно соответствует этому принципу. Основным механизмом развития СРТГ является сниженная чувствительность гипофиза к тиреоидным гормонам. Гипофиз перестает реагировать снижением ТТГ на нормальные концентрации Т3 в крови, что влечет за собой гиперпродукцию ТТГ. Под влиянием избыточного уровня ТТГ происходят увеличение размеров щитовидной железы (зоб) и продуцирование ею избыточного количества Т3 и Т4. Если периферические ткани организма при этом сохраняют чувствительность к тиреоидным гормонам, то мы часто видим симптомы тиреотоксикоза. Это связано также с сохранением функции TRα1, экспрессируемых в ткани миокарда, скелетных мышцах и головном мозге. В этих случаях имеет место сочетание высокого содержания ТТГ, Т3 и Т4 (так называемая гипофизарная резистентность). Выделяют также генерализованную форму СРТГ, которая характеризуется высокими концентрациями ТТГ и нормальными или повышенными уровнями Т3 и Т4, однако ткани организма при этом сохраняют эутиреоидное состояние.

Для СРТГ характерна высокая вариабельность фенотипических проявлений у людей с разными мутациями в гене THRB, в разных типах тканей у одного и того же человека, что отчасти объясняется дифференциальной экспрессией мутантного белка TRβ. При этом признаки дефицита и избытка тиреоидных гормонов подчас сосуществуют у одного пациента. Больного могут беспокоить зрительные расстройства из-за дисфункции фоторецепторов сетчатки и патологии слуха из-за нарушения формирования улитки.

Дифференциальная диагностика СРТГ проводится с ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза (ТТГ-омой) [5], для которой характерны следующие явления: 1) отсутствие подавления ТТГ после введения супрафизиологических доз Т3; 2) отсутствие нормальной стимуляции ТТГ тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ); 3) повышенный уровень глобулина, связывающего половые гормоны; 4) увеличенное соотношение α-субъединицы гликопротеинов гипофиза к ТТГ.

Важными диагностическими находками при обследовании пациента с подозрением на СРТГ являются ко-секретция гормона роста и пролактина, патологические изменения гипофиза при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии гипофиза. Однако случайные находки в гипофизе могут обнаруживаться у 24% пациентов с СРТГ, что увеличивает сложность дифференциальной диагностики и ценность гормонального исследования.

**Клинические проявления СРТГ.** Клиническая картина при СРТГ весьма разнообразна. Заболевание диагностируется, как правило, в детстве. Основным его признак — зоб, кроме него, часто встречаются синусовая тахикардия, низкий рост, задержка развития, задержка костного созревания, выпадение волос, инфекции уха, нарушение зрительной функции сет-

чатки, нередко диагностируется синдром дефицита внимания и гиперактивности. В других случаях пациенты жалуются на заторможенность, «затуманенность восприятия», нарушение когнитивных функций. Иными словами, при СРТГ имеет место сочетание симптомов тиреотоксикоза и гипотиреоза у одного пациента.

Достаточно часто СРТГ сочетается с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ) [6, 7]. Предполагают, что ТГ активируют иммунную систему, воздействуют на эпителиальные клетки тимуса, оказывая прямое влияние на нейтрофилы, естественные киллеры, макрофаги и дендритные клетки. Учитывая, что дендритные клетки вовлечены в патогенез ХАИТ, можно допустить патогенетическую связь между СРТГ и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

**Лечение.** Зоб — частый симптом СРТГ, однако его наличие не изменяет качество жизни пациента. Проблемы возникают при очень большом размере зоба и появлении симптомов сдавления. Описан случай назначения очень больших доз лиотиронина для уменьшения размеров зоба [8]. Частичная резекция щитовидной железы неэффективна — зоб всегда рецидивирует. Тиреоидэктомия также является проблематичной, поскольку развившийся следом гипотиреоз потребует супрафизиологических доз препаратов тиреоидных гормонов для компенсации. В связи с этим основной принцип ведения пациентов с СРТГ — избегать хирургического лечения или радиойодтерапии [9]. При обнаружении узлов щитовидной железы показано динамическое наблюдение. Если выявляется высокодифференцированная папиллярная карцинома щитовидной железы, выполняется тиреоидэктомия с последующей заместительной терапией тиреоидными гормонами в высоких дозах [10]. В случае микрокарциномы без прогрессирующего роста следует отдавать предпочтение наблюдению.

Несмотря на то что пациенты с СРТГ часто имеют симптомы тиреотоксикоза, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, тиреостатические препараты им не назначаются. Применение аблации щитовидной железы ограничивается случаями СРТГ с тяжелым, неконтролируемым или угрожающим жизни тиреотоксикозом. Для купирования тахикардии рекомендуются бета-блокаторы [9].

Терапия левотироксином (L-T4) при СРТГ сопряжена со значительными сложностями, так как для поддержания уровня ТТГ на минимально переносимом уровне часто требуются супрафизиологические дозы препарата [4, 9].

В настоящее время не существует специфической терапии, полностью исправляющей дефект TR $\beta$ . Необходимо создание таких лекарственных препаратов, которые смогут соединяться с мутантным рецептором TR $\beta$ , устранять его негативный эффект и позволять нормальному TR $\beta$  осуществить свою функцию через

связывание с T3, активацию ТЧЭ и запуск биологических эффектов [11].

В настоящее время предложено только одно соединение для патогенетической терапии СРТГ — 3,3,5-трийодтироуксусная кислота (ТРИАК), представляющая собой аналог тиреоидного гормона с тиреомиметическим эффектом в отношении тканей гипофиза и печени, который может использоваться для подавления ТТГ. Терапия ТРИАК применялась в нескольких случаях СРТГ и частично облегчала симптомы тиреотоксикоза, включая тахикардию, чрезмерную потливость, синдром дефицита внимания, а также зоб [12]. Такие эффекты наблюдались у пациентов с мутациями в лиганд-связывающем домене, при этом два случая заболевания с мутациями в шарнирной области оказались рефрактерными к ТРИАК. В настоящее время ТРИАК в России не зарегистрирована, а мировой опыт ее применения пока недостаточный.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности, который отмечается у 48–83% лиц с RTH $\beta$ , лечится с помощью общепринятых препаратов. При неэффективности таких лекарств было предложено лечение лиотиронином (L-T3) в дозе 250 мкг через день для снижения импульсивности и гиперактивности у пациентов с СРТГ [13]. Назначение прерывистых высоких доз L-T3 может привести к улучшению функции мозга, который экспрессирует преимущественно TR $\alpha$ . При этом уменьшаются симптомы «тумана в голове» (foggy brain) и тревожности, о которых часто сообщают пациенты с СРТГ.

Недавно были опубликованы клинические рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association, ETA), регламентирующие ведение пациентов с СРТГ [9]. Все они должны находиться под диспансерным наблюдением. У больных необходимо мониторировать показатели ультразвукового исследования щитовидной железы, уровни антител к ТПО (АТ-ТПО). У детей проводятся оценка роста и развития педиатром, аудиометрия, в зрелом возрасте — мониторинг плотности костной ткани, маркеров костного гомеостаза (кальция, паратиреоидного гормона, 25ОН-витамина D). В возрасте старше 30 лет необходимо оценивать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Также рекомендовано определять показатели углеводного обмена и липидные нарушения, диагностировать стеатозную болезнь печени.

Беременность у женщин с СРТГ обычно наступает без проблем, однако они должны быть под наблюдением акушера-гинеколога и эндокринолога. Если плод не унаследовал генетическую мутацию [14] и его чувствительность к тиреоидным гормонам в норме, то он внутриутробно будет находиться в тиреотоксической среде, что создаст угрозу выкидыша, отставания гестационного возраста и низкого роста плода при рождении.



## Описание клинического случая

**Пациентка В., 17 лет**, наблюдается у детского эндокринолога по месту жительства с 7 лет по поводу увеличения щитовидной железы. Обратилась с жалобами на снижение памяти, заторможенность, трудности усвоения материала в школе. Получала калия йодид в дозе 200 мкг курсами в течение 2 лет без существенного эффекта. В возрасте 11 лет обратилась в специализированное детское эндокринологическое отделение ГБУЗ «Самарская детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой».

**Объективно при первом обращении** (в 11 лет): рост 162 см, вес 59 кг (растет по 95 перцентилю), избыток массы тела 11,5 кг, половое развитие по Таннеру 2. По данным ультразвукового исследования объем щитовидной железы 18,3 см<sup>3</sup> (норма (N) до 14 см<sup>3</sup>), экзогенность смешанная, узлов нет.

**Данные лабораторных исследований:** ТТГ — 9,47 мкМЕ/мл (N 0,4–5,0 мкМЕ/мл), Т4св. — 22,9 пмоль/л (N 8,0–17,0 пмоль/л), Т3 св. — 9,2 пмоль/л (N 4,3–6,8 пмоль/л), АТ-ТПО — 1000 ед. (N до 9 ед.).

**Предварительный диагноз**, поставленный пациентке: ХАИТ, тиреотоксическая фаза? Диффузно-токсический зоб? Ожирение I степени, экзогенно-конституционального генеза период прогресса.

**Назначения:** гипокалорийная диета, регулярная физическая нагрузка.

**При повторном визите через 4 мес.** у пациентки было выявлено резкое увеличение объема щитовидной железы до 30 см<sup>3</sup>. Уровень гормонов оставался без существенной динамики, антитела к рецептору ТТГ отрицательные.

**У пациентки был заподозрен СРТГ**, назначен L-T4 в дозе 25 мкг. На этом фоне в 11 лет и 9 мес. у девочки произошло менархе. Постепенно доза L-T4 была увеличена до 112,5 мкг в течение 3 лет, объем щитовидной железы уменьшился до 22 см<sup>3</sup>.

**В возрасте 14 лет** пациентка самостоятельно пропускала прием препарата, что сразу же сказалось на увеличении объема щитовидной железы (максимально — до 40 см<sup>3</sup>). Ею был возобновлен прием L-T4 в дозе 125 мкг в сутки с постепенным повышением суточной дозы в течение 2 лет до 175 мкг. **В настоящее время** (в возрасте 17 лет) на фоне лечения достигнут объем щитовидной железы 30 см<sup>3</sup>. Уровень ТТГ после назначения L-T4 даже в минимальной дозе 25 мкг начал снижаться до верхней границы нормы (3,56 мкМЕ/мл), сейчас на фоне приема 175 мкг препарата он составляет 1,64 мкМЕ/л. Однако уровни

тиреоидных гормонов сохранялись всегда повышенными: Т4 св. — 2,36 нг/дл (N 0,67–1,36 нг/дл), Т3 св. — 4,54 пг/мл (N 2,34–3,71 пг/мл). Несмотря на прием высоких доз L-T4 симптомы тиреотоксикоза у пациентки отсутствуют. Сохраняется избыточный вес (в возрасте 17 лет она весит 79 кг при росте 172 см), тахикардия отсутствует, артериальное давление в норме. Пациентка отмечает улучшение ментальных функций, у нее улучшилась память, уменьшилась заторможенность, повысилась успеваемость.

**Лабораторные тесты** не выявили изменений в общем анализе крови, в биохимическом анализе крови отмечено повышение общего билирубина до 23 мкг/мл, что требует исключения другого генетического заболевания — болезни Жильбера.

26.01.2024 пациентке было выполнено **генетическое исследование в лаборатории молекулярной диагностики** ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии». В гене TRNB в 11 экзоне обнаружен ранее описанный в литературе вариант (*HG38, chr3: g.24122901C>T, c.1369G>A*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене р. (GLU457Lys) с глубиной покрытия 260х. Гетерозиготные мутации в гене TRNB выявляются при резистентности к тиреоидным гормонам и селективной гипофизарной резистентности к тиреоидным гормонам. Для установления происхождения указанного варианта (унаследован или возник *de novo*) пациентке рекомендовано исследование биоматериала родителей, от которого ее родственники отказались.

**Обсуждение и заключение.** Мы ознакомились с публикацией Rezgani I. et al. [15], описывающей впервые обнаруженную мутацию в гене TRNB (GLU457Lys) у пациентки 15 лет с симптомами гиперактивности и поведенческими нарушениями. У нее имелась тахикардия, но отсутствовал зоб, уровень тиреоидных гормонов был высоким, а ТТГ в норме. Ей назначался тиреостатик метимазол (аналог тиамазола) и бета-блокатор пропранолол. На фоне такой терапии отмечалось улучшение состояния, однако уровень ТТГ повысился. Таким образом, клиническая картина СРТГ у этой пациентки существенно отличается от нашего случая, однако это объяснимо, ведь очень часто даже при наличии одинаковой мутации клинические симптомы и проявления болезни могут существенно отличаться, даже у членов одной семьи.

Таким образом, диагностика и лечение СРТГ представляют собой трудную задачу и требует дальнейшего изучения.

## Литература/References

- Prakash K, Hamid P. Thyroid hormone resistance syndrome: From molecular mechanisms to its potential contribution to hypertension. *Cureus* 2023;15(12):e49913. doi: 10.7759/cureus.49913.
- Шатыр Ю.А., Срослова Г.А., Назаров Н.О., Глушаков Р.И. Современные представления о регулировании активности тиреоидных гормонов и механизме их действия на клеточном уровне (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2025;13(1):115–125. doi: 10.37482/2687-1491-Z234.
- Concolino P, Costella A, Paragliola RM. Mutational Landscape of Resistance to Thyroid Hormone Beta (RTHbeta). *Mol Diagn Ther*. 2019; 23: 353–368. doi: 10.1007/s40291-019-00399-w
- Pappa T, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone beta: A focused review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:656551. doi: 10.3389/fendo.2021.656551.
- Campi I, Covelli D, Moran C, Fugazzola L, Cacciatore C, et al. The Differential Diagnosis of Discrepant Thyroid Function Tests: Insistent Pitfalls and Updated

- Flow-Chart Based on a Long-Standing Experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:432. doi:10.3389/fendo.2020.00432
6. Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, Weiss RE, Refetoff S. Autoimmunity in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3189–3193. Doi:10.1210/jc.2009-2179
  7. Xie Z, Li C, An Y, Zhao D, Wang X. Thyroid hormone resistance syndrome due to a novel heterozygous mutation and concomitant Hashimoto's thyroiditis: A pedigree report. *J Int Med Res*. 2022; 50(7): 3000605221109398. doi: 10.1177/03000605221109398
  8. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid*. 2004; 14: 71–74. doi:10.1089/105072504322783876
  9. Persani L, Rodien P, Moran C, Visser WE, Groeneweg S, Peeters R et al. 2024 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action. *Eur Thyroid J*. 2024;13(4):e240125. doi: 10.1530/ETJ-24-0125.
  10. Uluturk U, Sriprapradang C, Erdogan MF, Emral R, Guldiken S, Refetoff S, et al. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: a report of four cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 2210–2217. Doi: 10.1210/jc.2012-4142
  11. Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 458:82–90. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.029.
  12. Anzai R, Adachi M, Sho N, Muroya K, Asakura Y, Onigata K. Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyperthyroidism caused by thyroid hormone resistance: pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid*. 2012; 22: 1069–1075. Doi: 10.1089/thy.2011.0450
  13. Weiss R, Stein M, Refetoff. Behavioral effects of liothyronine (L-T3) in children with attention deficit hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone. *Thyroid*. 2009; 7(3): doi:10.1089/thy.1997.7.389
  14. Pappa T, Anselvo J., Mamasasiri S, Dumitrescu A. et al. Prenatal Diagnosis of Resistance to Thyroid Hormone and Its Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (10): 3775–3782. doi: 10.1210/jc.2017-01251
  15. Rezgani I, Chihaoui M, Oueslati I, Chaker F, Nagi S, Yazidi M. Thyroid hormone resistance syndrome caused by a novel mutation in the thyroid hormone receptor-beta gene (THRB, GLU457Lys) treated with metimazole. *Clin Case Rep*. 2022;10(11):e6543. doi: 10.1002/ccr3.6543.

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

\***Лебедева Елена Алексеевна** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6494-3778; e-library SPIN 8707-5639; e-mail: endocrinolog63@mail.ru

**Михайлова Евгения Геннадиевна** — к.м.н., заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой», доцент кафедры педиатрии ИПО ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-2213-6334; e-mail: e.mikhailova13@yandex.ru

**Калабина Евгения Владимировна** — врач-эндокринолог ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой». ORCID: 0009-0007-1061-710X; e-mail: kalabinaev@yandex.ru

\*Автор, ответственный за переписку: endocrinolog63@mail.ru

**Рукопись получена 03.11.2025. Рецензия получена 23.11.2025. Принята к публикации 28.11.2025.**

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

\***Elena A. Lebedeva** — D. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: 0000-0001-6494-3778; e-library SPIN 8707-5639; e-mail: endocrinolog63@mail.ru

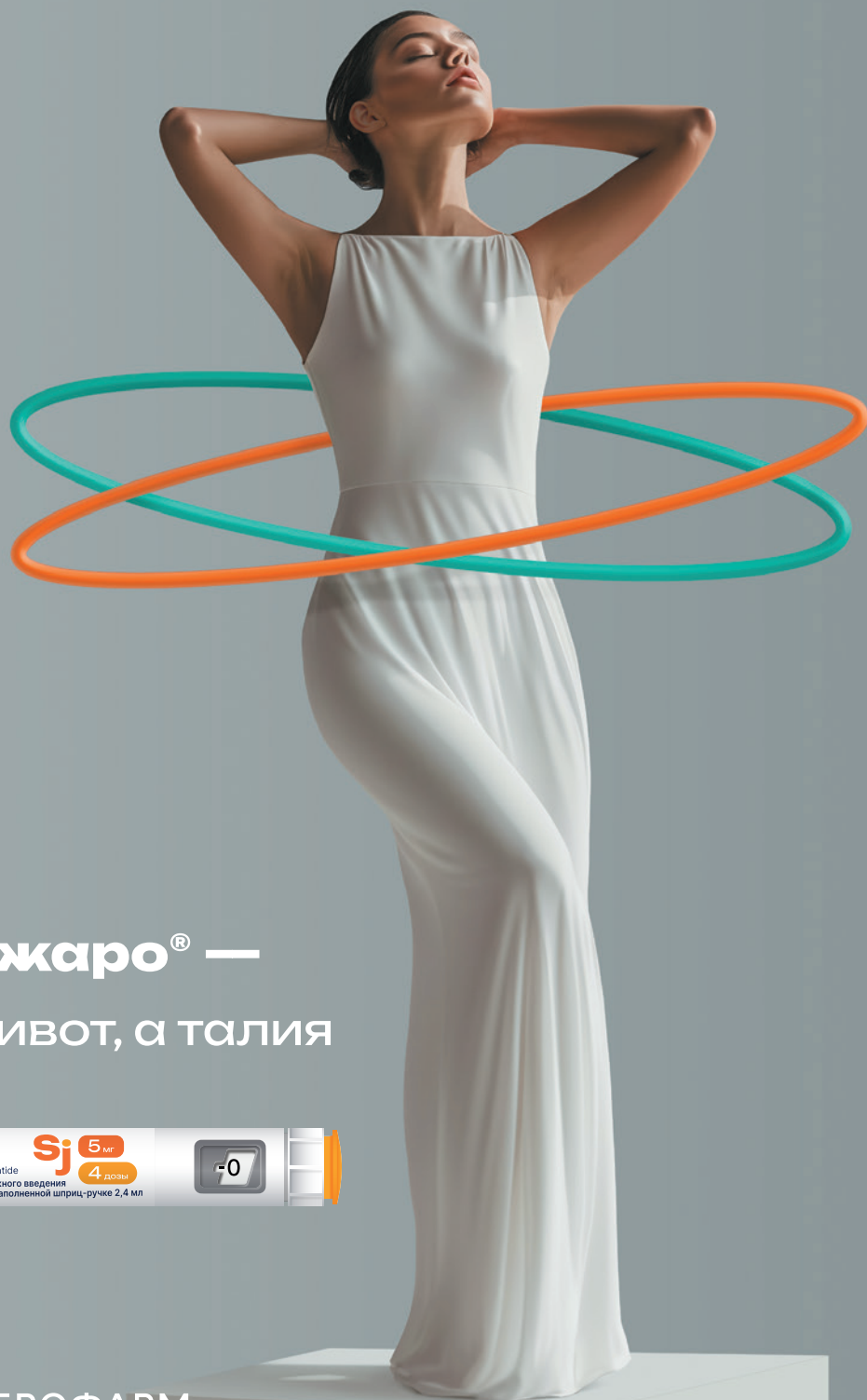
**Evgenia G. Mikhailova**, C. Sci. (Med.), Head of the Department of Endocrinology, Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova, Associate Professor, Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: 0000-0002-2213-6334; e-mail: e.mikhailova13@yandex.ru

**Evgenia V. Kalabina** — Endocrinologist, N.N. Ivanova Samara Regional Children's Clinical Hospital, Samara, Russia. ORCID: 0009-0007-1061-710X; e-mail: kalabinaev@yandex.ru

\*Corresponding author: endocrinolog63@mail.ru

**Received: 03.11.2025. Revision Received: 23.11.2025. Accepted: 18.11.2025.**

Новая эра двойного действия  
в лечении СД2 и ожирения



Sejaro®

Седжаро® —  
Не живот, а талия



3Ph 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 РИСКА<sup>1-8</sup>

СД – сахарный диабет, СС – сердечно-сосудистый, ТПН – Терминальная почечная недостаточность, ГСН – госпитализация по причине сердечной недостаточности.

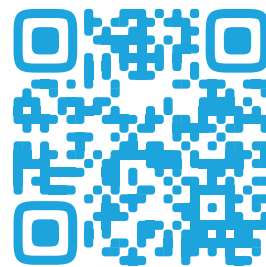
\* Имеются в виду результаты исследования DECLARE-TIMI 58, в котором дапаглифлозин показал снижение риска сердечно-сосудистой смерти или ГСН в широкой популяции пациентов с СД2 и  $\geq 2$  дополнительными факторами СС-риска или с диагностированным ССЗ, а также снижение HbA1c<sup>1,2</sup>.

\*\* Имеются в виду результаты исследования DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER, объединенного анализа DAPA-HF и DELIVER, DAPA-CKD по изучению влияния дапаглифлозина на снижение риска ряда СС-осложнений и функцию почек у пациентов с СД2, ХСН и ХБП, что легло в основу зарегистрированных показаний в общей характеристике лекарственного препарата Форсига.

1. Wiviott S.D et al. N Engl J Med 2019; 380:347-357.
2. Mosenzon O et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617.
3. Общая характеристика лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(005264)-(ПФ-РУ) от 22.04.2024 [https://astrazeneca.ru/api/media/%D0%9E%D0%A5%D0%9B%D0%9F\\_%D0%A4%D0%BE%D1%80%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%B0\\_%D0%BE%D1%82\\_22.04.2024\\_fcwcjen.pdf](https://astrazeneca.ru/api/media/%D0%9E%D0%A5%D0%9B%D0%9F_%D0%A4%D0%BE%D1%80%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%B0_%D0%BE%D1%82_22.04.2024_fcwcjen.pdf).
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31-39, Supplement to: Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Lancet 2018; published online Nov 10.
5. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
6. Solomon SD et al. Eur J Heart Fail. 2021;23(7):1217-1225.
7. Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956-1964.
8. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с общей характеристикой лекарственного препарата Форсига (дапаглифлозин).

ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз»  
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж  
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru), [www.az-most.ru](http://www.az-most.ru)  
FOR\_RU-23289. Дата одобрения: 05.12.2024. Дата истечения: 04.12.2027.



Общая характеристика лекарственного  
препарата Форсига (дапаглифлозин)