

FOCUS

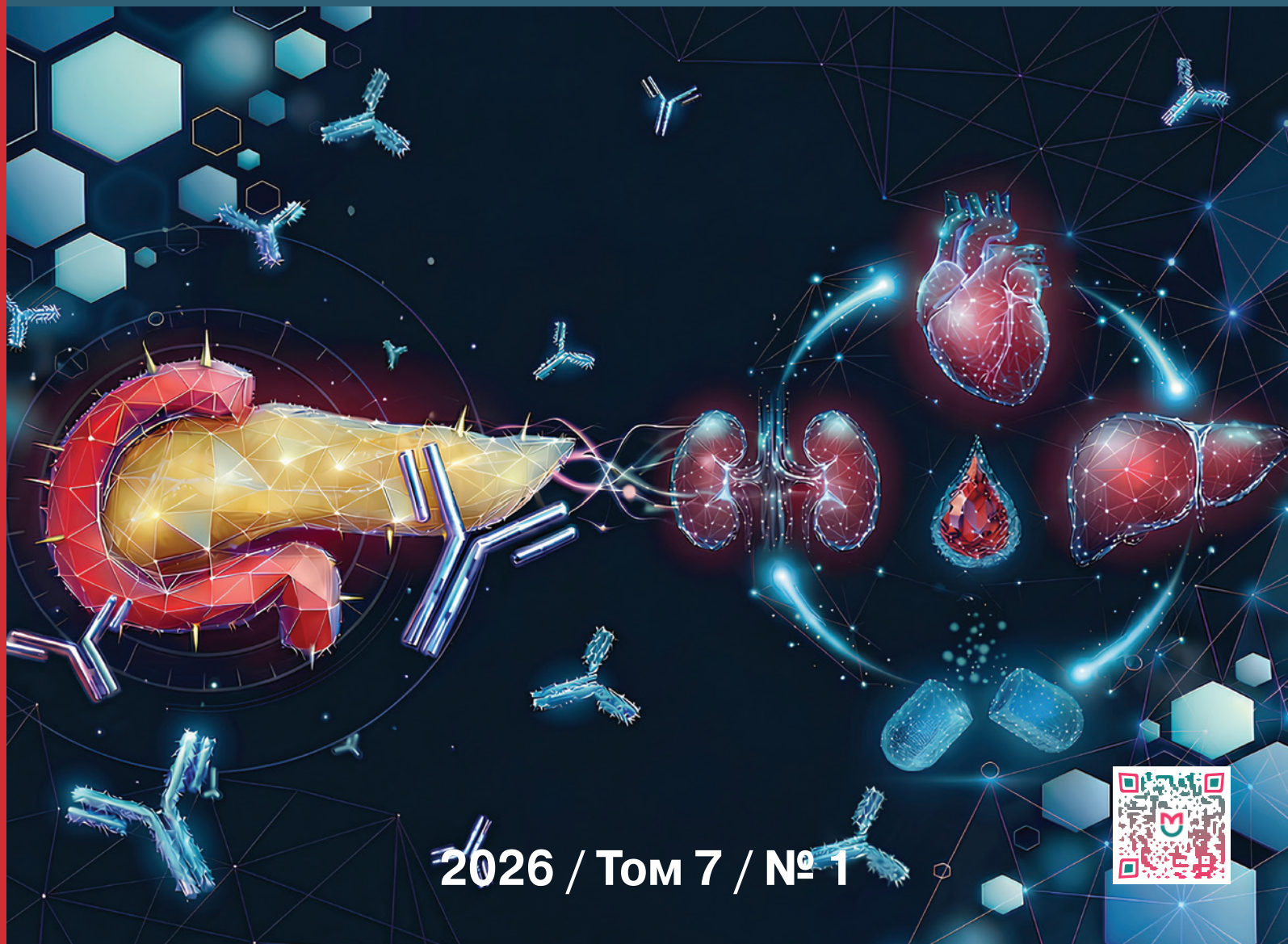
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

FOCUS ENDOCRINOLOGY

КОМОРБИДНОСТЬ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ. 2020 / ТОМ 7 / № 1



2026 / Том 7 / № 1



БОЛЬШЕ БЕТА – МЕНЬШЕ ДИАБЕТА¹⁻¹²



**СОХРАНЕНИЕ
ОСТАТОЧНОЙ
ФУНКЦИИ
БЕТА-КЛЕТОК
МЕНЯЕТ
ТРАЕКТОРИЮ
ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻¹²**



Даже при небольшой остаточной функции бета-клеток при СД1 выше вероятность достижения целевых показателей HbA1c и снижения риска развития тяжелой гипогликемии, ДКА и микрососудистых осложнений.¹⁻¹²
Узнайте больше на сайте.



Реклама

СД1 – сахарный диабет 1 типа.

1. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, et al. Diabetes Care. 2003;26(3):832-836; **2.** Sørensen JS, Johannesen J, Pociot F, et al. Diabetes Care. 2013;36(11):3454-3459; **3.** Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S, et al. J Clin Invest. 2021;131(3): e143011; **4.** Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Diabetes Care. 2021;44(2):390-398; **5.** Lachin JM, McGee P, Palmer JP, DCCT/EDIC Research Group. Diabetes. 2014;63(2):739-748; **6.** Latres E, Greenbaum CJ, Oyaski ML, et al. Diabetes. 2024;73(6):823-833; **7.** Snethlage CMF, McDonald TJ, Oram RD, et al. Diabetes Care. 2024;47(7):1114-1121; **8.** Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. J, Shaw JAM, et al. Ann N Y Acad Sci. 2021;1495(1):40-54. Diabetes. 2004;53(1):250-264; **9.** Nathan DM. Diabetologia. 2021;64(5):1049-1058; **10.** Flatt AJS, Greenbaum CJ, Shaw JAM, et al. Ann N Y Acad Sci. 2021;1495(1):40-54. **11.** Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetes Care. 2017;40(9):1249-1255. **12.** Mortensen HB, et al. Pediatr Diabetes. 2010 Jun;11(4):218-26.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ВОЗМОЖНЫ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ. МАТЕРИАЛ ПОДГОТОВЛЕН КОМПАНИЕЙ САНОФИ.
ИНФОРМАЦИЯ О ПРОГРАММЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА.

По вопросам материала обращаться к: АО «Санofi Россия», адрес: 125375, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00. www.sanofi.ru
MAT-RU-2600112-10-01/2026

sanofi

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Демидова Татьяна Юльевна, д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, ФГАУ 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).

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

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

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Focus Эндокринология» (<http://endofocus.elpub.ru>). Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.

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

Адрес редакции:

115054, г. Москва, Жуков пр-д, д. 19, эт. 2, пом. XI
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Издатель: Издательство «Перо»,

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

Учредитель: ИП Демидова Т.Ю.

Отдел рекламы и распространения

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

Выпускающий редактор

Нечаева О. В.

Компьютерная верстка

Юхнова Н. М.

Отпечатано:

Издательство «Перо»,
109052, Москва, Нижегородская ул.,
д. 29–33, стр. 27, ком. 105
www.pero-print.ru

Номер подписан в печать: 28.04.2026

Цена свободная

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), ORCID: 0000-0002-0470-7594

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., ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-8007-5680

Боголепова Анна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, ФГАУ 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, ФГАУ 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., ФГАУ 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., ФГАУ 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. Раумовского» (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 Мусавелович, 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., ФГАУ 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., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0795-8225

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

Ряткина 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, ФГАУ 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

Чеботарева Наталья Викторовна, д-р мед. наук, доцент, ФГАУ 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, ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия)

FOCUS Endocrinology (Focus Endokrinologia)

Scientific and Practical journal

2026 / Vol. 7 / № 1

EDITOR-IN-CHIEF

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Honored Doctor of Russia, Pirogov Russian National
Research Medical University (Moscow, Russia)

Scientific peer-reviewed medical journal

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

Periodicity: 4 issues per year

Circulation: 10 000 copies

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

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

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

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

**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:
Zhukov proezd, 19, floor 2, office XI, Moscow, 115054, Russia
e-mail: focus-endo@yandex.ru

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

Founded by: Demidova TYu (Sole Proprietor)

Advertising and Distribution department
Fatima O. Ushanova
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Assistant Managing Editor
Olga V. Nechaeva

Design, desktop publishing
Natalia M. Yukhnova

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

The price is free

© **FOCUS Endocrinology,
Layout and Design, 2026**

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Maria D. Ardatskaya, Dr. 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, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazakh Medical University of Continuing Education
(Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan), ORCID: 0000-0002-0470-7594

Tatiana P. Bardymova, Dr. 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, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-8007-5680

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

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

Mikhail I. Voevoda, Corr. Memb. RAS, Dr. 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, Dr. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University (St. Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-5189-9365

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Igor G. Nikitin, Dr. 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, Dr. 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, Dr. 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, Dr. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk,
Russia), ORCID: 0000-0002-6762-5238

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor

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

Слово главного редактора

Уважаемые коллеги!



Представляем вашему вниманию очередной номер, посвященный актуальной и мультиаспектной проблеме – коморбидности в эндокринологической практике. В настоящее время в мире отмечается два одновременных процесса – возрастание средней продолжительности жизни и увеличение распространения хронических заболеваний. Это становится дополнительным бременем для здравоохранения, ставит много новых медицинских вопросов, меняет портрет болезней. Современные научные исследования доказывают наличие единых механизмов развития сочетанной патологии, синергизм взаимоотягощающих факторов, поэтому все больше внимания уделяется новым методам диагностики, комплексной оценке клинической картины, персонализации выбора терапии.

Традиционно наш выпуск включает спектр разнообразных исследований, обзорные статьи и клинические случаи, которые позволяют рассмотреть проблемы коморбидности с различных сторон. Среди них – актуальные материалы, посвященные диагностике доклинических стадий сахарного диабета 1 типа, что открывает серьезные

перспективы для профилактических мероприятий, статьи, содержащие описание фенотипических и генетических кластеров сахарного диабета 2 типа, разбор современных подходов к терапии неалкогольной жировой болезни печени у лиц с нарушениями углеводного обмена. Кроме того, в нашем выпуске рассмотрены чрезвычайно актуальные проблемы диагностики и лечения эугликемического диабетического кетоацидоза, приведены последние данные о синдроме поликистозных яичников, связанные не только с фертильностью, но и с высокими сердечно-сосудистыми рисками, проанализированы проблемы синдрома диабетической стопы в свете коморбидных аспектов с целью совершенствования помощи соответствующим пациентам. Клинические случаи, представленные в номере, раскрывают непростые вопросы диагностики и лечения в сложных ситуациях – от оценки и учета особенностей всасывания лекарственных средств до выявления опухолей у пациентов с эндокринными нарушениями.

Концепция коморбидности в эндокринологии, безусловно, становится важнейшим направлением в повышении качества медицинской помощи, снижении риска осложнений и улучшении качества жизни пациентов.

*С уважением,
главный редактор,
д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ*

Т.Ю. Демидова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5 **Генетические маркеры риска развития сахарного диабета 1 типа в HLA-комплексе у детей Поволжья**
Корнева К.Г., Безлепкина О.Б., Шаронов Г.В., Шабалкина А.В., Сальникова М.А., Шагина И.А., Чичеватов Д.А., Стронгин Л.Г., Загайнов В.Е.
- 14 **Особенности метаболизма кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих таблетированную сахароснижающую терапию**
Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Ардатская М.Д.
- 24 **Абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность как независимые факторы риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы**
Ахметшина Л.А., Борискова М.Е., Дора С.В., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Лискер А.В., Панкова П.А., Волчков Г.В., Смирнов М.Д., Шарاپова Е.А.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 31 **Эугликемический диабетический кетоацидоз: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении**
Быков Ю.В.
- 39 **Диагностика доклинических стадий сахарного диабета 1 типа: современные подходы к скринингу на островковые антитела**
Яновская Е.А., Яновская М.Е.
- 48 **Фенотипические и генетические кластеры сахарного диабета 2 типа: ассоциации с риском осложнений и терапевтические стратегии**
Демидова Т.Ю., Титова В.В.
- 58 **Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа: современные подходы к терапии**
Сарычева К.М., Никитин И.Г.
- 66 **Синдром поликистозных яичников сквозь призму кардиометаболического риска: от патогенеза к новым терапевтическим стратегиям**
Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю.
- 76 **Коморбидные аспекты синдрома диабетической стопы: эпидемиология, молекулярные механизмы и стратегии лечения**
Надыбина М.Н., Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 89 **Оценка всасывания левотироксина натрия: возможность исключить мальабсорбцию у пациентки с аутоиммунным полигландулярным синдромом**
Арзуманян К.А., Бандовкина А.В., Мазурина Н.В., Боташева М.Х., Платонова Н.М.
- 95 **Опухоль из клеток Сертоли-Лейдига у пациентки с гиперандрогенией: новые подходы к диагностике**
Мусевич К.Д., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Баранов В.Л., Еременко Т.В., Хассаан М.А., Богачевская Д.В., Ковалева Ю.В.

ORIGINAL RESEARCH

- 5 **Genetic risk markers of type 1 diabetes within the HLA complex in children of the Volga region**
Korneva KG, Bezlepkina OB, Sharonov GV, Shabalkina AV, Salnikova MA, Shagina IA, Chichevatov DA, Strongin LG, Zagainov VE
- 14 **Features of the gut microbiota metabolism and their relationship with the parameters of the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus receiving tableted hypoglycemic therapy**
Demidova TYu, Teplova AS, Ardatskaya MD
- 24 **Abdominal obesity and insulin resistance as independent risk factors for recurrence of papillary thyroid cancer**
Akhmetshina LA, Boriskova ME, Dora SV, Khalimov YuSh, Volkova AR, Lisker AV, Pankova PA, Volchkov GV, Smirnov MD, Sharapova EA

LITERATURE REVIEWS

- 31 **Euglycemic diabetic ketoacidosis: Current understanding of pathogenesis, diagnosis, and treatment**
Bykov YuV
- 39 **Diagnosis of preclinical stages of type 1 diabetes mellitus: Modern approaches to screening for islet antibodies**
Yanovskaya EA, Yanovskaya ME
- 48 **Phenotypic and genetic clusters of type 2 diabetes mellitus: Associations with complication risk and therapeutic strategies**
Demidova TYu, Titova VV
- 58 **Non-alcoholic fatty liver disease in people with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: Modern approaches to therapy**
Sarycheva KM, Nikitin IG
- 66 **Polycystic ovary syndrome through the prism of cardiometabolic risk: From pathogenesis to new therapeutic strategies**
Ushanova FO, Demidova TYu
- 76 **Comorbid aspects of diabetic foot syndrome: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment strategies**
Nadybina MN, Demidova TYu, Obolenskiy VN

CLINICAL CASES

- 89 **Assessment of levothyroxine sodium absorption: The possibility of ruling out malabsorption in a patient with autoimmune polyglandular syndrome**
Arzumanyan KA, Bandovkina AV, Mazurina NV, Botasheva MKh, Platonova NM
- 95 **Sertoli-Leydig cell tumor in a patient with hyperandrogenism: New approaches to diagnosis**
Musevich KD, Vorokhobina NV, Shafigullina ZR, Baranov VL, Eremenko TV, Khassaan MA, Bogaevskaia DV, Kovalyova YuV



© Корнева К.Г., Безлепкина О.Б., Шаронов Г.В., Шабалкина А.В., Сальникова М.А., Шагина И.А., Чичеватов Д.А., Стронгин Л.Г., Загайнов В.Е., 2026



Генетические маркеры риска развития сахарного диабета 1 типа в HLA-комплексе у детей Поволжья

Корнева К.Г.^{✉1}, Безлепкина О.Б.², Шаронов Г.В.^{1,3,4}, Шабалкина А.В.^{3,4,5}, Сальникова М.А.^{3,4}, Шагина И.А.^{3,4}, Чичеватов Д.А.⁶, Стронгин Л.Г.¹, Загайнов В.Е.¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова, Москва, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Россия

⁴Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемьякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Россия

⁵Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Московская область, г. Долгопрудный, Россия

⁶Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Актуальность. Сахарный диабет 1 типа (СД1) характеризуется выраженной генетической гетерогенностью, при этом ключевую роль в формировании риска играют гены комплекса HLA. Распределение и вклад HLA-аллелей и гаплотипов существенно варьируют между популяциями, что обуславливает необходимость изучения популяционно-специфических особенностей генетической предрасположенности в разных когортах. **Цель исследования.** Изучить спектр и частоту встречаемости HLA-генов и гаплотипов, ассоциированных с риском развития СД1 в регионах Поволжья. **Материал и методы.** Проведено многоцентровое сравнительное исследование с участием 507 детей, включая 310 пациентов с впервые выявленным СД1 и 197 их здоровых сибсов из трех регионов Поволжья. HLA-типирование (локусы HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP) выполнялось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием. **Результаты.** У пациентов с СД1 выявлены выраженные различия в распределении гаплотипов HLA II класса по сравнению со здоровыми сибсами. Гаплотипы DR3-DQ2 и DR4-DQ8 достоверно ассоциировались с повышенным риском заболевания, тогда как DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 и DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03 проявляли выраженный протективный эффект. Для локуса DPB1 наблюдались разнонаправленные ассоциации: аллель DPB1*01:01 был ассоциирован с повышенным риском СД1, тогда как DPB1*04:02 со снижением риска. Анализ взаимодействий показал преимущественно аддитивный характер влияния DPB1 и гаплотипов DR-DQ без признаков эпистатических эффектов. Среди локусов HLA I класса аллели V*08:01 и V*39:01 ассоциировались с повышенным риском развития СД1, тогда как V*57:01 демонстрировала протективное действие. Межклассовые взаимодействия HLA I и II классов в целом носили суммарный характер, а выявленные ассоциации частично объяснялись неравновесным сцеплением в пределах HLA-региона. **Заключение.** Подтверждена ведущая роль гаплотипов HLA II класса (DR3-DQ2 и DR4-DQ8) в формировании генетической предрасположенности к СД1. Гаплотипы DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 и DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03 ассоциированы со сниженным риском заболевания. Локусы HLA I класса и DPB1 вносят дополнительный преимущественно аддитивный вклад в риск СД1, при этом DPB1*01:01 связан с повышенным риском, а DPB1*04:02 и V*57:01 – с протективным эффектом.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, сибсы, HLA-гаплотип, генетическая предрасположенность

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Корнева К.Г., Безлепкина О.Б., Шаронов Г.В., Шабалкина А.В., Сальникова М.А., Шагина И.А., Чичеватов Д.А., Стронгин Л.Г., Загайнов В.Е. Генетические маркеры риска развития сахарного диабета 1 типа в HLA-комплексе у детей Поволжья. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):5–13.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-01>



Genetic risk markers of type 1 diabetes within the HLA complex in children of the Volga region

Kseniya G. Korneva ^{✉1}, Olga B. Bezlepkina², George V. Sharonov^{1,3,6}, Alexandra V. Shabalkina^{3,4,6}, Mariia A. Salnikova^{3,6}, Irina A. Shagina^{3,6}, Dmitry A. Chichevatov⁵, Leonid G. Strongin¹, Vladimir E. Zagainov¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Science, Moscow, Russia

⁵Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow Region, Dolgoprudny, Russia

⁶Penza state University, Penza, Russia

Background. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is characterized by pronounced genetic heterogeneity, with genes of the HLA complex playing a key role in disease susceptibility. The distribution and contribution of HLA alleles and haplotypes vary substantially between populations, highlighting the need to study population-specific features of genetic predisposition in different cohorts. **The aim:** to investigate the spectrum and frequency of HLA genes and haplotypes associated with the risk of T1DM in the Volga region. **Material and methods.** A multicenter comparative study included 507 children: 310 patients with newly diagnosed T1DM and 197 healthy siblings from three regions of the Volga area. HLA typing of loci *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DR*, *-DQ*, and *-DP* was performed using allele-specific PCR followed by sequencing. **Results.** Patients with T1DM demonstrated significant differences in the distribution of HLA class II haplotypes compared with healthy siblings. The DR3-DQ2 and DR4-DQ8 haplotypes were significantly associated with increased disease risk, whereas *DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02* and *DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03* showed a strong protective effect. For the DPB1 locus, opposite associations were observed: *DPB1*01:01* was associated with increased T1DM risk, while *DPB1*04:02* was associated with reduced risk. Interaction analysis indicated a predominantly additive effect of *DPB1* and *DR-DQ* haplotypes, without evidence of epistatic interactions. Among HLA class I loci, *B*08:01* and *B*39:01* were associated with increased T1DM risk, whereas *B*57:01* demonstrated a protective effect. Interactions between HLA class I and class II loci were generally additive, and some associations were partially explained by linkage disequilibrium within the HLA region. **Conclusion.** The leading role of HLA class II haplotypes (*DR3-DQ2* and *DR4-DQ8*) in genetic susceptibility to type 1 diabetes was confirmed. The haplotypes *DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02* and *DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03* were associated with reduced disease risk. HLA class I loci and *DPB1* provide an additional, predominantly additive contribution to T1DM risk, with *DPB1*01:01* conferring increased risk and *DPB1*04:02* and *B*57:01* showing protective effects.

Key words: type 1 diabetes mellitus, siblings, HLA haplotypes, genetic susceptibility

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Korneva KG, Bezlepina OB, Sharonov GV, Shabalkina AV, Salnikova MA, Shagina IA, Chichevatov DA, Strongin LG, Zagainov VE. Genetic risk markers of type 1 diabetes within the HLA complex in children of the Volga region.

Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):5–13.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-01>

Введение

Сахарный диабет 1 типа (СД1) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических и средовых факторов [1, 2]. Роль наследственной предрасположенности в патогенезе СД1 известна уже более 50 лет: она является одним из наиболее значимых факторов риска этой формы диабета, при этом главный вклад (до 50–60% генетического риска) в его развитие вносят гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II, расположенные в *DR*, *DQ*, и в меньшей степени *DP* локусах [3]. Гены *HLA I* класса также участвуют в формировании предрасположенности к СД1, что подтверждает необходимость их включения в генетические модели для оценки риска заболевания [4]. Риск развития СД1 в общей популяции составляет всего 0,4% и увеличивается до 6–7% в течение жизни для sibсов, имеющих больного члена семьи среди братьев и сестер. У дизиготных близнецов этот риск аналогичен таковому у братьев и сестер, а у монозиготных близнецов достигает 70% в течение жизни [1, 5]. Сложность интерпретации генетического риска развития СД1 заключается в большом количестве аллельных вариантов каждого гена, сочетание которых и частота встречаемости различаются не только в разных мировых популяциях, но и внутри каждой отдельной популяции [6, 7].

Несмотря на универсальность ключевых генетических маркеров, их распространенность и вклад в предрасположенность к СД1 могут значительно варьировать в различных этнических и популяционных группах. Изучение этой популяционной специфики является критически важным аспектом для разработки эффективных стратегий скрининга и профилактики заболевания в конкретных регионах.

Цель исследования

Изучить спектр и частоту встречаемости *HLA* генов и гаплотипов, ассоциированных с риском развития СД1, в регионах Поволжья.

Материал и методы

Дизайн исследования: многоцентровое сравнительное. Исследование проведено в эндокринологических отделениях ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», БУ ЧР «Республиканская детская клиническая больница» МЗ ЧР, ГБУ РМЭ «Детская республиканская клиническая больница». Всего в нем приняли участие 507 человек, из них 310 пациентов, госпитализированных в стационар с впервые выявленным СД1, и 197 их здоровых братьев и сестер (сibсы). На момент исследования 406 (80%) участников проживали в Нижегородской области, 75 (15%) в Чувашской Республике и 26 (5%) в Республике Марий-Эл. Медиана возраста в группе пациентов с СД1 составила 8,8 [5,5; 11,8] года, в группе здоровых sibсов – 9 [4,6; 15] лет ($p > 0,05$). Среди исследуемых преобладали лица мужского пола – 60% ($n = 186$) в группе СД1 и 56% ($n = 111$) в группе здоровых sibсов.

Критерии включения для популяции пациентов с СД1: возраст 0–17 лет, диагноз СД1, установленный согласно диагностическим критериям по уровню глюкозы крови и/или гликированного гемоглобина (HbA1c) [8].

Критерии включения для популяции здоровых sibсов: братья и сестры пациентов с СД1 (потомки одних родителей), уровень глюкозы крови и HbA1c ниже диагностического порога СД1.

Критерии исключения для популяции пациентов с СД1: наличие других типов сахарного диабета.

Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование методом мультипраймерной

Таблица 1. Частота гаплотипов HLA-DRB1–DQA1–DQB1 у исследованных больных сахарным диабетом 1 типа и сибсов**Table 1. Frequency of HLA-DRB1–DQA1–DQB1 haplotypes in patients with T1D and their siblings**

Гаплотип	Пациенты с СД1, n (%)	Сибсы, n (%)	ОШ	95% ДИ	p
03:01–05:01–02:01 (DR3–DQ2)	136 (43,9)	59 (29,9)	1,828	1,25–2,67	0,002
04–03:01–03:02 (DR4–DQ8)	171 (55,2)	70 (35,5)	2,232	1,55–3,22	<0,001
04–03:01–03:04	18 (5,8)	6 (3,0)	1,962	0,77–5,03	0,161
01:01–01:01–05:01	71 (22,9)	56 (28,4)	0,748	0,50–1,12	0,162
08:01–04:01–04:02	25 (8,1)	8 (4,1)	2,072	0,92–4,69	0,080
15:01–01:02–06:02	2 (0,6)	16 (8,1)	0,073	0,02–0,32	<0,001
11–05:05–03:01	13 (4,2)	16 (8,1)	0,495	0,23–1,05	0,068
07:01–02:01–02:02	46 (14,8)	22 (11,2)	1,386	0,81–2,39	0,239
07:01–02:01–03:03	2 (0,6)	19 (9,6)	0,061	0,01–0,26	<0,001
16–01:02–05:02	9 (2,9)	6 (3,0)	0,952	0,33–2,72	0,926
x–x–x	32 (10,3)	43 (21,8)	0,412	0,25–0,68	<0,001
03:01–x–x	33 (10,6)	19 (9,6)	1,116	0,62–2,02	0,718
04–x–x	43 (13,9)	29 (14,7)	0,933	0,56–1,55	0,789

Примечание: x – прочие, неспецифические и редко встречающиеся аллели локусов. СД1 – сахарный диабет 1 типа; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) аллелей генов *HLA*. Для проведения HLA-типирования венозную кровь (2,5 мл) собирали в вакуумные пробирки PAXgene Blood RNA Tubes (BD Biosciences, США) и хранили при температуре -80°C . После разморозки выделяли РНК с использованием наборов PAXgene Blood RNA Kit (Qiagen, Германия) или HiPure PAXgene Blood RNA Kit (Magen Biotechnology, Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Синтез первой цепи кДНК генов *HLA* выполняли с помощью обратной транскриптазы MMLV («Евроген», Россия) и набора обратных праймеров, после чего *HLA*-аллели амплифицировали 28 циклами ПЦР с помощью полимеразы Encyclo («Евроген», Россия) и набора пар праймеров на участки генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DR*, *HLA-DQ* и *HLA-DP*. Далее посредством ПЦР на концы ампликонов вносили индексные олигонуклеотидные последовательности DNA/RNA UD Indexes (Illumina, США) и проводили парноконцевое секвенирование 300 + 300 нуклеотидов с применением секвенатора MiSeq (Illumina). Для каждого образца получали около 100 тыс. прочтений. Прочтения выравнивали на референсные аллельные варианты генов *HLA* из базы данных IMGT/HLA версии 3.58 (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/release/v358/>).

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (выписка из протокола № 30 от 06.10.2017). Родители детей подписали добровольное информированное согласие до включения в исследование.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Сравнение частот аллелей и гаплотипов между группами пациентов проводилось с применением таблиц сопряженности (2×2), критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Однофакторный анализ выпол-

нялся методом логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ, Exp(B)) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки независимого вклада HLA-локусов использовалась многофакторная логистическая регрессия. Эпистатические взаимодействия оценивались с помощью регрессионных моделей с терминами взаимодействия; при $p < 0,05$ эффект расценивался как синергический, при $p > 0,05$ – как аддитивный. Неравновесное сцепление между локусами анализировалось с использованием коэффициента Крамера (Cramer's V). Проверка соответствия закону Харди – Вайнберга не проводилась ввиду использования сибсов в качестве контрольной группы. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ HLA II класса

Гаплотипы DRB1–DQ

Результаты анализа частотного распределения основных гаплотипов *HLA* класса II (*DRB1–DQA1–DQB1*) у пациентов с СД1 и сибсов, которые встречались в группах с частотой не менее 3%, представлены в таблице 1.

Анализ распределения гаплотипов *HLA-DRB1–DQA1–DQB1* выявил выраженные различия между больными СД1 и здоровыми сибсами. Наиболее значимые ассоциации с заболеванием продемонстрировали гаплотипы *DR3–DQ2* и *DR4–DQ8*, достоверно чаще встречавшиеся у пациентов с СД1, что подтверждает их роль как гаплотипов высокого риска. В то же время гаплотипы *DRB1*15:01–DQA1*01:02–DQB1*06:02* и *DRB1*07:01–DQA1*02:01–DQB1*03:03* значительно чаще обнаруживались в контрольной группе, что указывает на их выраженный протективный эффект. При наличии ряда редких гаплотипов, включая *DRB1*08:01–DQA1*04:01–DQB1*04:02*, наблюдалась тенденция к повышенному риску развития СД1, но без

Таблица 2. Распределение частот аллелей генов HLA-DRB3, HLA-DRB4 и HLA-DRB5 у исследованных больных сахарным диабетом 1 типа и сибсов**Table 2.** Distribution of allele frequencies of the HLA-DRB3, HLA-DRB4, and HLA-DRB5 genes in patients with T1D and their siblings

Ген	Пациенты с СД1 / сибсы, n	Пациенты с СД1, %	Сибсы, %	p
<i>DRB3*01:01</i>	103/52	99	94,5	0,085
<i>DRB3*02:02</i>	71/54	100	98,2	0,254
<i>DRB4*01:03</i>	234/114	99,6	100	0,485
<i>DRB5*01:01</i>	4/18	100	100	-

Примечание: СД1 – сахарный диабет 1 типа.

Таблица 3. Распределение частот аллелей генов HLA-DPA1 и HLA-DPB1 у исследованных больных сахарным диабетом 1 типа и сибсов**Table 3.** Distribution of allele frequencies of the HLA-DPA1 and HLA-DPB1 genes in patients with T1D and their siblings

Ген	Пациенты с СД1 / сибсы, n	Пациенты с СД1, %	Сибсы, %	ОШ	95% ДИ	p
<i>DPA1*01:03</i>	142/101	37,2	97,0	1,056	0,23–8,83	0,944
<i>DPA1*02:01</i>	40/29	82,5	82,8	0,982	0,28–3,47	0,982
<i>DPB1*01:01</i>	240/155	15	7,7	2,103	1,06–4,18	0,034
<i>DPB1*02:01</i>	252/158	36,5	35,4	1,047	0,69–1,59	0,827
<i>DPB1*03:01</i>	246/156	34,1	26,9	1,407	0,91–2,19	0,129
<i>DPB1*04:01</i>	290/191	71	69,1	1,096	0,74–1,63	0,651
<i>DPB1*04:02</i>	241/156	17,4	28,8	0,521	0,32–0,84	0,008

Примечание: СД1 – сахарный диабет 1 типа; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

статистической значимости. Гаплотип *DRB1*11–DQA1*05:05–DQB1*03:01* чаще встречался у сибсов, что может свидетельствовать о его возможном защитном влиянии, однако установленные различия по этому показателю также не были статистически значимыми.

Вклад дополнительных локусов DRB

Анализ распределения дополнительных генов HLA II класса *DRB3*, *DRB4* и *DRB5* не показал достоверных различий между больными СД1 и сибсами для всех сравниваемых аллелей (табл. 2). Часть образцов не была типирована по отдельным локусам вследствие неполной амплификации, поскольку наличие генов *DRB3*, *DRB4* или *DRB5* зависело от гаплотипа *DRB1* и не всегда определялось у всех участников исследования. Учитывая, что экспрессия данных локусов строго связана с соответствующими гаплотипами *DRB1*, их дальнейший анализ в моделях взаимодействия не выполнялся [9].

Взаимодействие DPB1 с DR-DQ

Для оценки вклада генов HLA II класса локуса *DP* в предрасположенность к СД1 был проведен частотный анализ аллельных вариантов *DPA1* и *DPB1* у пациентов с СД1 и сибсов (табл. 3).

Среди проанализированных аллелей HLA-DPA1 статистически значимых различий между больными СД1 и сибсами выявлено не было; это свидетельствует об отсутствии независимого вклада данного локуса в риск развития заболевания в исследованной выборке. Для гена *DPB1* были установлены межгрупповые различия: аллель *DPB1*01:01* встречался у пациентов с СД1 чаще, чем у сибсов, что может указывать на его возможную ассоциацию с повышенным риском развития этой формы диабета. В то же время аллель

*DPB1*04:02* чаще выявлялся в контрольной группе, что позволяет рассматривать его как потенциальный протективный фактор. По остальным исследованным вариантам *DPB1* статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

Для оценки возможного взаимодействия между локусами *DPB1* и *DR–DQ* была применена многофакторная логистическая регрессия, в которую включались только те гены и гаплотипы, в отношении которых имелись достоверные различия по частоте встречаемости у пациентов с СД1 и сибсов (табл. 4).

Анализ взаимодействия между локусом *DPB1* и гаплотипами HLA-*DRB1–DQA1–DQB1* продемонстрировал независимые ассоциации аллели *DPB1*01:01* и гаплотипа *DR4–DQ8* с повышенным риском развития СД1 при отсутствии статистически значимого эффекта их взаимодействия. Гаплотип *DR3–DQ2* также показал достоверную связь с повышенным риском заболевания. Между аллелью *DPB1*01:01* и гаплотипом *DR3–DQ2* отмечалось выраженное неравновесное сцепление, отражающее их частое совместное наследование в пределах комплекса HLA, однако признаков эпистатического эффекта выявлено не было. Аллель *DPB1*04:02* проявлял протективную тенденцию, тогда как гаплотипы *DR3–DQ2* и *DR4–DQ8* сохраняли ассоциацию с повышенным риском СД1. Для сочетаний *DPB1*04:02* с указанными гаплотипами наблюдалось умеренное неравновесное сцепление, при этом статистически значимого взаимодействия между факторами не наблюдалось, что указывает на преимущественно независимую реализацию их влияния на риск развития заболевания. Аналогично для комбинаций *DPB1*04:02*

Таблица 4. Ассоциации комбинаций DPB1/DR-DQ с риском СД1
Table 4. Associations of DPB1/DR-DQ combinations with the risk of T1D

Пара локусов	ОШ DPB1	ОШ DRB1-DQ	p ₁	p ₂	ОШ взаимодействия	p взаимодействия	χ ² LD	p LD	V
DPB1*01:01/ DR3-DQ2	1,555	1,664	0,244	0,029	0,588	0,666	63,50	<0,001	0,395
DPB1*01:01/ DR4-DQ8	2,612	2,344	0,008	< 0,001	0,934	0,939	8,995	0,003	0,151
DPB1*01:01/ DRB1*15:01- DQA1*01:02- DQB1*06:02	1,960	0,119	0,056	0,006	-	-	1,859	0,173	0,069
DPB1*01:01/ DRB1*07:01- DQA1*02:01- DQB1*03:03	1,177	0,071	0,032	0,001	0	0,999	0,019	0,89	0,007
DPB1*04:02/ DR3-DQ2	0,570	1,734	0,024	0,012	1,973	0,238	9,476	0,002	0,154
DPB1*04:02/ DR4-DQ8	0,550	2,059	0,016	0,001	1,259	0,652	2,878	0,09	0,085
DPB1*04:02/ DRB1*15:01- DQA1*01:02- DQB1*06:02	0,545	0,076	0,012	0,001	2,829	0,509	2,821	0,224	0,054
DPB1*04:02/ DRB1*07:01- DQA1*02:01- DQB1*03:03	0,541	0,082	0,014	0,001	3,825	0,383	1,858	0,084	0,093

Примечание: p₁ – для DPB1, p₂ – для DRB1-DQ. ОШ – отношение шансов.

Таблица 5. Частота аллелей HLA-A, HLA-B, HLA-C и их ассоциация с риском развития СД1
Table 5. Frequency of HLA-A, HLA-B, and HLA-C alleles and their association with the risk of developing T1D

Ген	Пациенты с СД1 / сибсы, n	Пациенты с СД1, %	Сибсы, %	ОШ	95% ДИ	p
A*01:01	277/181	31,4	27,6	1,200	0,79–1,81	0,388
A*02:01	292/184	46,9	40,2	1,314	0,90–1,91	0,152
A*03:01	275/176	26,2	27,3	0,946	0,62–1,45	0,798
A*11:01	273/174	9,2	13,8	0,630	0,35–1,14	0,128
A*24:02	275/177	28,4	27,1	1,064	0,70–1,62	0,773
A*25:01	274/175	13,1	17,2	0,731	0,43–1,24	0,244
A*26:01	272/174	10,3	11,5	0,884	0,48–1,62	0,690
B*07:02	289/176	14,5	18,8	0,734	0,45–1,20	0,217
B*08:01	293/186	32,4	21,5	1,751	1,14–2,68	0,01
B*13:02	291/184	8,6	6,5	1,347	0,66–2,75	0,414
B*15:01	288/184	17,7	16,8	1,062	0,65–1,73	0,810
B*18:01	292/186	18,8	24,7	0,706	0,45–1,10	0,125
B*44:02	288/185	8,7	7,0	1,258	0,63–2,53	0,519
B*27:05	289/184	8,7	8,2	1,067	0,55–2,08	0,849
B*35:01	289/184	11,8	10,3	1,158	0,64–2,10	0,629
B*39:01	288/185	10,8	5,4	2,111	1,01–4,42	0,047
B*57:01	288/184	1,4	6,5	0,202	0,06–0,64	0,006
C*03:04	286/182	17,5	17	1,032	0,63–1,69	0,900
C*04:01	288/184	18,1	21,2	0,819	0,52–1,30	0,99
C*05:01	286/182	10,8	7,7	1,459	0,75–2,82	0,262
C*06:02	289/181	15,9	17,7	0,881	0,53–1,45	0,617
C*07:01	293/187	35,5	30,5	1,24	0,84–1,83	0,277
C*07:02	290/184	28,3	27,2	1,057	0,70–1,60	0,794
C*12:03	288/182	24,3	25,3	0,949	0,62–1,46	0,812

Примечание: СД1 – сахарный диабет 1 типа; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

с защитными гаплотипами *DRB1*15:01–DQA1*01:02–DQB1*06:02* и *DRB1*07:01–DQA1*02:01–DQB1*03:03* эпистатические эффекты обнаружены не были.

Анализ HLA I класса

Аллели HLA I класса

Частота аллелей А, В, С внутри HLA I класса, встречающихся не менее чем у 5% участников в группах исследования, приведена в *таблице 5*.

Для локуса *HLA-A* статистически значимых различий в распределении аллелей между больными СД1 и sibсами выявлено не было. Наиболее распространенные аллели *A*02:01*, *A*01:01* и *A*24:02* встречались с сопоставимой частотой в обеих группах, что не позволяет предположить их самостоятельный вклад в риск развития заболевания в исследуемой популяции. В отношении локуса *HLA-B* были установлены различия по отдельным аллелям. Аллели *B*08:01* и *B*39:01* чаще обнаруживались у пациентов с СД1, что свидетельствует об их возможной ассоциации с повышенным риском заболевания, тогда как аллель *B*57:01* преоб-

ладал среди sibсов, демонстрируя протективную тенденцию. По остальным аллелям *HLA-B* статистически значимых различий между группами найдено не было. Достоверные различия в распределении аллелей между больными СД1 и sibсами отсутствовали и в отношении локуса *HLA-C*. Наиболее частые варианты (*C*07:01*, *C*07:02*, *C*06:02*, *C*03:04*) встречались с сопоставимой частотой в обеих группах.

Межклассовые взаимодействия HLA

Взаимодействие HLA-B с DR-DQ

Комбинированные эффекты аллеля *HLA-B I* класса и гаплотипов *DRB1-DQA1-DQB1 HLA II* класса, показавшие в группах исследования статистически значимые различия по вкладу в риск развития СД1, отражены в *таблице 6*.

Наиболее выраженные ассоциации с риском развития СД1 отмечались для комбинаций с участием аллелей *B*39:01*, *B*08:01* и *B*57:01*. Аллель *B*39:01* был ассоциирован с повышенным риском заболевания при сочетании с гаплотипом *DR3–DQ2*, кроме того,

Таблица 6. Взаимодействие аллелей HLA-B с гаплотипами HLA-DRB1-DQA1-DQB1 у больных СД1 и sibсов
Table 6. Interaction of HLA-B alleles with HLA-DRB1–DQA1–DQB1 haplotypes in patients with T1D and their siblings

Пара локусов	ОШ В	ОШ DRB1-DQ	p ₁	p ₂	ОШ взаимодействия	p взаимодействия	χ ² LD	p LD	V
<i>B*39:01/DR3-DQ2</i>	2,287	1,178	0,029	0,005	0,556	0,411	0,262	0,103	0,075
<i>B*39:01/DR4-DQ8</i>	1,565	2,240	0,248	<0,001	0,309	0,764	21,41	<0,001	0,213
<i>B*39:01/DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02</i>	2,097	0,074	0,054	0,001	0	1,0	0,229	0,632	0,022
<i>B*39:01/DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03</i>	2,265	0,059	0,039	<0,001	0	0,999	0,020	0,887	0,007
<i>B*08:01/DR3-DQ2</i>	1,400	1,451	0,195	0,112	1,629	0,3682	148,94	<0,001	0,558
<i>B*08:01/DR4-DQ8</i>	1,953	2,520	0,003	<0,001	3,146	0,033	3,015	0,082	0,079
<i>B*08:01/DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02</i>	1,701	0,076	0,017	0,001	0	0,999	1,226	0,268	0,051
<i>B*08:01/DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03</i>	1,765	0,060	0,011	<0,001	2,160	0,617	0,208	0,649	0,021
<i>B*57:01/DR3-DQ2</i>	0,191	1,705	0,005	0,008	0,816	0,863	0,173	0,678	0,019
<i>B*57:01/DR4-DQ8</i>	0,279	2,237	0,031	<0,001	0	1,0	11,73	0,001	0,158
<i>B*57:01/DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02</i>	0,201	0,073	0,007	0,001	0	1,0	0,268	0,605	0,024
<i>B*57:01/DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03</i>	0,874	0,065	0,863	0,001	1,042	0,981	161,07	<0,001	0,584

Примечание: p₁ – для HLA-B, p₂ – для DRB1-DQ. ОШ – отношение шансов.

Таблица 7. Взаимодействие аллелей HLA-DPB1 и HLA-B у больных СД1 и сибсов
Table 7. Interaction of HLA-DPB1 and HLA-B alleles in patients with T1D and their siblings

Пара локусов	ОШ DPB1	ОШ В	p ₁	p ₂	ОШ взаимодействия	p взаимодействия	χ ² LD	p LD	V
DPB1*01:01/B*08:01	1,380	1,575	0,411	0,090	0,515	0,481	68,838	<0,001	0,430
DPB1*01:01/B*39:01	1,829	1,919	0,105	0,108	-	-	0,153	0,695	0,020
DPB1*01:01/B*57:01	1,853	0,234	0,102	0,016	0	0,999	0,179	0,672	0,022
DPB1*04:02/B*08:01	0,607	1,662	0,051	0,039	2,653	0,154	3,906	0,048	0,102
DPB1*04:02/B*39:01	0,617	1,710	0,059	0,189	0	1,0	7,792	0,005	0,145
DPB1*04:02/B*57:01	0,591	0,281	0,039	0,039	6,386	0,157	0,630	0,427	0,041

Примечание: p₁ – для DRB1, p₂ – для HLA-B. ОШ – отношение шансов.

он демонстрировал тенденцию к увеличению риска СД1 в комбинации с *DR4-DQ8*, однако статистически значимого эффекта такого взаимодействия установлено не было, что указывает на преимущественно аддитивный характер указанного влияния. Аллель *B*08:01* и гаплотип *DR4-DQ8* были независимо связаны с риском СД1, а при анализе их совместного влияния на этот риск отмечалась тенденция к синергическому эффекту. Вместе с тем для большинства других комбинаций с участием *B*08:01* признаки значимого взаимодействия отсутствовали. Аллель *B*57:01*, напротив, проявлял протективное действие в сочетании с рисковыми гаплотипами *DR3-DQ2* и *DR4-DQ8*, что дает основания предполагать его возможную роль в снижении генетического риска заболевания. Выраженное неравновесное сцепление было обнаружено для отдельных пар локусов, в частности *B*08:01/DR3-DQ2* и *B*57:01/DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03*, что, вероятно, отражает их частое совместное наследование в пределах комплекса *HLA*. Для остальных сочетаний сила сцепления варьировала от слабой до умеренной.

Взаимодействие DPB1 с генами HLA I класса

Ассоциации взаимодействия между аллелями *DPB1* и *HLA-B I* класса, показавшие статистически значимые различия в группах пациентов с СД1 и сибсов, представлены в таблице 7.

Анализ сочетаний аллелей *DPB1* и *HLA-B* выявил ряд различий между группами. Аллели *DPB1*01:01* и *B*08:01* чаще встречались у больных СД1, однако их совместное присутствие не характеризовалось повышением риска заболевания. При этом между данными локусами отмечалось выраженное неравновесное сцепление, что, вероятно, отражает их частое совместное наследование в пределах комплекса *HLA*. При наличии комбинации *DPB1*01:01/B*39:01* наблюдалась тенденция к повышенному риску развития СД1, но без статистически значимого взаимодействия, сцепление же между этими локусами оказалось слабым, что указывает на их относительную независимость. Аллель *B*57:01* демонстрировал протективный эффект в сочетании как с *DPB1*01:01*, так и с *DPB1*04:02* при отсутствии признаков значимого взаимодействия, что соответствует преимущественно аддитивному характеру их влияния. Для комбинации *DPB1*04:02/B*08:01* отмечались

разнонаправленные эффекты отдельных аллелей при умеренном неравновесном сцеплении и отсутствии эпистатического эффекта. Аналогично для сочетания *DPB1*04:02/B*39:01* было установлено слабое сцепление без статистически значимого взаимодействия.

Обсуждение

Результаты исследования подтверждают ведущую роль гаплотипов *HLA II* класса в формировании генетической предрасположенности к СД1. Наиболее выраженные ассоциации с заболеванием сохраняются для гаплотипов *DR3-DQ2* и *DR4-DQ8*, определяющих риск развития СД1 почти во всех популяциях, включая российскую [10–13]. В изученной нами когорте также подтвержден выраженный протективный эффект гаплотипа *DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02*, ранее описанный как доминантный защитный фактор на различных этапах течения заболевания. Гаплотип *DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03* демонстрировал менее выраженное, но сопоставимое с литературными данными защитное влияние [14, 15]. Присутствие ряда гаплотипов, включая *DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02*, характеризовалось тенденцией к ассоциации с повышенным риском СД1, что может отражать их умеренный вклад в предрасположенность к этому заболеванию, особенно в сочетании с гаплотипами высокого риска [10, 16]. При наличии гаплотипа *DRB1*11-DQA1*05:05-DQB1*03:01* отмечалась тенденция к протективному эффекту, согласующаяся с данными других исследований [17, 18].

Отсутствие различий в распределении аллелей *DRB3*, *DRB4* и *DRB5*, а также *DPA1*, между больными СД1 и сибсами указывает на ограниченный самостоятельный вклад этих локусов в риск развития заболевания. Их возможное влияние, вероятно, реализуется через неравновесное сцепление с основными гаплотипами *DRB1-DQA1-DQB1*, формирующими ядро генетического риска [19, 20].

В то же время в отношении гена *DPB1* были выявлены биологически правдоподобные ассоциации: аллель *DPB1*01:01* чаще встречался у больных СД1, тогда как *DPB1*04:02* преобладал у сибсов, проявляя протективный эффект. Подобная разнонаправленность эффектов *DPB1* ранее описана в семейных и популяци-

онных исследованиях, при этом вклад отдельных аллелей может варьировать между популяциями вследствие выраженного неравновесного сцепления в пределах HLA-региона [21–23]. Анализ сочетаний *DPB1/DR–DQ* показал преимущественно независимый, аддитивный характер их влияния на риск СД1 без признаков эпистатического взаимодействия.

Среди локусов HLA I класса наибольший интерес представляют аллели *B*39:01*, *B*08:01* и *B*57:01*. Аллели *B*39:01* и *B*08:01* ассоциировались с повышенным риском развития СД1, преимущественно за счет аддитивного эффекта при их сочетании с гаплотипами *DR3–DQ2* и *DR4–DQ8*, что соответствует данным европейских когорт [24–28]. В ряде моделей для комбинации *B*08:01/DR4–DQ8* отмечалась тенденция к синергическому эффекту, однако в целом вклад локусов I и II классов носил суммарный характер. Аллель *B*57:01*, напротив, демонстрировал устойчивый защитный эффект в сочетаниях с гаплотипами высокого риска, что согласуется с его предполагаемой иммунорегуляторной ролью и ассоциацией с более благоприятным течением аутоиммунных заболеваний [26, 29]. Выраженное неравновесное сцепление между рядом локусов, в частности *B*08:01/DR3–DQ2* и *B57:01/DRB107:01–DQA102:01–DQB103:03*, вероятно, отражает их совместное наследование в составе расширенных HLA-гаплотипов и частично объясняет наблюдаемые ассоциации.

Результаты анализа сочетаний аллелей *HLA-DPB1* и *HLA-B* говорят в пользу преимущественно аддитивного характера их влияния на риск развития СД1 без признаков статистически значимого взаимодействия. Ассоциация аллеля *DPB1*01:01* с повышенным риском заболевания согласуется с данными литературы, рассматривающими этот вариант как компонент гаплотипов высокого риска *DR4–DQ8* и *DR3–DQ2* [19].

Заключение

Проведенное исследование подтвердило ключевую роль гаплотипов HLA II класса, прежде всего *DR3–DQ2* и *DR4–DQ8*, в формировании генетической предрасположенности к СД1 у детей региона Поволжья. Наличие гаплотипов *DRB1*15:01–DQA1*01:02–DQB1*06:02* и *DRB1*07:01–DQA1*02:01–DQB1*03:03* оказалось ассоциировано со сниженным риском заболевания, тогда как ряд других гаплотипов показал умеренные популяционно-специфические эффекты. Локусы HLA I класса и *DPB1* вносят дополнительный, преимущественно аддитивный вклад в риск развития СД1, при этом аллель *DPB1*01:01* ассоциирован с повышенным риском заболевания, а *DPB1*04:02* и *B*57:01* с протективным эффектом.

Полученные данные подчеркивают значимость комплексного учета гаплотипов HLA-комплекса и особенностей популяции при оценке генетического риска СД1 и могут быть использованы при формировании популяционно-ориентированных моделей прогнозирования заболевания.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. В исследование были включены только пациенты с СД1 и их сибсы, что ограничивает возможность оценки распространенности HLA-гаплотипов в общей популяции региона и объективного сравнения частот встечаемости аллелей. Использование сибсов в качестве контрольной группы снижает влияние популяционной стратификации, однако не исключает эффект общих семейных генетических факторов, что может влиять на силу выявленных ассоциаций. В связи с этим полученные результаты требуют подтверждения в более масштабных многоцентровых исследованиях с привлечением репрезентативных популяционных контролей.

Литература/References

- Akil AA, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med.* 2021;19(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02778-6>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Supplement_1):S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
- Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J, Simell O, Toppari J, Veijola R, Knip M; Finnish Pediatric Diabetes Register. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood – estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of islet autoimmunity. *Pediatr Diabetes.* 2016;17 Suppl 22:8–16. <https://doi.org/10.1111/pedi.12327>
- Noble JA. Fifty years of HLA-associated type 1 diabetes risk: History, current knowledge, and future directions. *Front Immunol.* 2024;15:1457213. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1457213>
- Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(3):346–53. <https://doi.org/10.1111/pedi.12597>
- Nunes JM, Buhler S, Roessli D, Sanchez-Mazas A; HLA-net 2013 collaboration. The HLA-net GENE[RATE] pipeline for effective HLA data analysis and its application to 145 population samples from Europe and neighbouring areas. *Tissue Antigens.* 2014;83(5):307–23. <https://doi.org/10.1111/tan.12356>
- Redondo MJ, Gignoux CR, Dabelea D, Hagopian WA, Onengut-Gumuscu S, Oram RA, Rich SS. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(8):597–608. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00159-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00159-0)
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М. 2025. [Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYu. 12th edition. Moscow. 2025 (In Russ.)]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/specialists/algorithm_spcializirovannoy_meditsinskoi_pomoschi_bolnym_sd_2025.pdf
- Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, Flicek P, Parham P, Marsh SG. The IPD and IMGT/HLA database: Allele variant databases. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D423–31. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1161>
- Erich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al.; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes.* 2008;57(4):1084–92. <https://doi.org/10.2337/db07-1331>
- Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:101–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.014>
- Силин А.Е., Силина А.А., Навменова Я.Л. Особенности частот аллелей, гаплотипов и специфических гаплотипов по генам HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2022;(2):105–113. [Silin AE, Silina AA, Navmenova YaL. Features of the frequencies of alleles, genotypes and specific haplotypes for the HLA-DRB1, HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genes in the group of patients with type 1 diabetes mellitus. *Mediko-biologicheskiye problemy zhiznedeyatel'nosti = Medical and Biological Problems of Life Activity.* 2022;(2):105–113 (In Russ.)].
- Лаптев Д.Н., Еремина И.А., Шубина Е.С., Янкевич Т.Э., Сечко Е.А., Гончарова Н.А., Петеркова В.А. Аллельные варианты генов главного комплекса гистосовместимости у детей с сахарным диабетом 1 типа, заболевших в дошкольном возрасте. Сахарный диабет. 2024;27(4):313–320. [Laptev DN, Eremina IA, Shubina ES, Yankevich TE, Sechko EA, Goncharova NA,

- Peterkova VA. Allelic variants of genes of the main histocompatibility complex in children with type 1 diabetes mellitus who became ill at preschool age. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):313–320 (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/DM13101>
14. Pugliese A, Boulware D, Yu L, Babu S, Steck AK, Becker D, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. HLA-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 haplotype protects autoantibody-positive relatives from type 1 diabetes throughout the stages of disease progression. *Diabetes*. 2016;65(4):1109–19. <https://doi.org/10.2337/db15-1105>
 15. Кураева Т.Л., Зубов Л.А., Титович Е.В., Сибилева Е.Н., Иванова О.Н., Ширяева Т.Ю. с соавт. HLA-гаплотипы и риск развития сахарного диабета 1 типа в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа. Сахарный диабет. 2017;20(1):51–58. [Kuraeva TL, Zubov LA, Titovich EV, Sibileva EN, Ivanova ON, Shiryaeva Tyu et al. HLA-haplotypes and the risk of developing diabetes of type 1 diabetes in the native population of the Nenets Autonomous district. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):51–58 (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/DM7954>
 16. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, Jones SE, Beaumont RN, Harrison JW, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care*. 2019;42(2):200–7. <https://doi.org/10.2337/dc18-1785>
 17. Dashti M, Nizam R, Jacob S, Al-Kandari H, Al Ozairi E, Thanaraj TA, Al-Mulla F. Association between alleles, haplotypes, and amino acid variations in HLA class II genes and type 1 diabetes in Kuwaiti children. *Front Immunol*. 2023;14:1238269. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238269>
 18. Сафронова М.Л., Гапурова А.Х., Морозкина А.В., Донников М.Ю., Кавушевская Н.С., Синюкова Т.А. с соавт. Сравнение частот полиморфизмов генов системы HLA II и риск развития сахарного диабета 1 типа у коренного и пришлого населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Сахарный диабет. 2025;28(3):204–213. [Safronova ML, Gapurova AK, Morozkina AV, Donnikov MY, Kavushevskaya NS, Sinyukova TA, et al. Comparison of the frequency of polymorphisms of class HLA II genes and the risk of type 1 diabetes mellitus in the indigenous and alien population of the Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Yugra. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):204–213 (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/DM13197>
 19. Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2331–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30582-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30582-7)
 20. Redondo MJ, Onengut-Gumuscus S, Gaulton KJ. Genetics of type 1 diabetes. 2023 Dec 20. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, Wexler DJ, Cefalu WT, editors. *Diabetes in America* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597411/?utm_source=chatgpt.com
 21. Varney MD, Valdes AM, Carlson JA, Noble JA, Tait BD, Bonella P, et al.; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DPA1, DPB1 alleles and haplotypes contribute to the risk associated with type 1 diabetes: Analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2010;59(8):2055–62. <https://doi.org/10.2337/db09-0680>
 22. Noble JA, Erlich HA. Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007732. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007732>
 23. Noble JA, Besancon S, Sidibe AT, Rozemuller EH, Rijkers M, Dadkhodaie F, et al. Complete HLA genotyping of type 1 diabetes patients and controls from Mali reveals both expected and novel disease associations. *HLA*. 2024;103(1):e15319. <https://doi.org/10.1111/tan.15319>
 24. McGrail C, Chiou J, Elgamal R, Luckett AM, Oram RA, Benaglio P, Gaulton KJ. Genetic discovery and risk prediction for type 1 diabetes in individuals without high-risk HLA-DR3/DR4 haplotypes. *Diabetes Care*. 2025;48(2):202–11. <https://doi.org/10.2337/dc24-1251>
 25. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):533–42. <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0223-x>
 26. Robino A, Bevilacqua E, Aldegheri L, Conti A, Bazzo V, Tornese G, Catamo E. Next-generation sequencing reveals additional HLA class I and class II alleles associated with type 1 diabetes and age at onset. *Front Immunol*. 2024;15:1427349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427349>
 27. Mikk ML, Heikkinen T, El-Amir MI, Kiviniemi M, Laine AP, Harkonen T, et al. Finnish Paediatric Diabetes Register. The association of the HLA-A*24:02, B*39:01 and B*39:06 alleles with type 1 diabetes is restricted to specific HLA-DR/DQ haplotypes in Finns. *HLA*. 2017;89(4):215–24. <https://doi.org/10.1111/tan.12967>
 28. Дедов И.И., Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Иммунозависимые заболевания и иммуногенетика человека (достижения и перспективы). Сахарный диабет. 2016;19(1):8–15. [Dedov II, Khaïtov RM, Alexeev LP. Immunity-mediated diseases and human immunogenetics (accomplishments and prospects). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):8–15 (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/DM7775>
 29. Bettencourt A, Carvalho C, Leal B, Bras S, Lopes D, Martins da Silva A, et al. The protective role of HLA-DRB1(*)13 in autoimmune diseases. *J Immunol Res*. 2015;2015:948723. <https://doi.org/10.1155/2015/948723>

Рукопись получена 15.12.2025. Рецензия получена 03.02.2026. Принята к публикации 02.03.2026.

Received: 15.12.2025. Revision Received: 03.02.2026. Accepted: 02.03.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Корнева К.Г. – разработка концепции исследования, аналитическая работа, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста статьи.

Безлепкина О.Б. – редактирование текста, внесение ценных замечаний.

Шаронов Г.В., Шабалкина А.В., Сальникова М.А., Шагина И.А. – интерпретация результатов.

Чичеватов Д.А. – анализ данных, интерпретация результатов.

Стронгин Л.Г., Загаинов В.Е. – редактирование текста, внесение ценных замечаний.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kseniya G. Korneva – development of the study concept, analytical work, data analysis, interpretation of results, writing the article.

Olga V. Bezlepikina – text editing, providing valuable comments.

George V. Sharonov, Alexandra V. Shabalkina, Mariia A. Salnikova, Irina A. Shagina – interpretation of results.

Dmitry A. Chichevatov – data analysis, interpretation of results.

Leonid G. Strongin, Vladimir E. Zagainov – text editing, providing valuable comments.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Корнева Ксения Георгиевна ✉ – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет. Адрес: 603000, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского д. 10/1. ORCID: 0000-0003-3293-4636; e-mail: ksenkor@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна – д.м.н., профессор, директор Института детской эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова. ORCID: 0000-0001-9621-5732; e-mail: olga.bezlepikina@endocrincentr.ru

Шаронов Георгий Владимирович – к.ф.-м.н., старший научный сотрудник. ORCID: 0000-0001-8610-505; e-mail: sharonov@gmail.com.

Шабалкина Александра Валерьевна – аспирант. ORCID: 0000-0003-3752-5612; e-mail: av.shabalkina@gmail.com

Сальникова Мария Алексеевна – младший научный сотрудник. ORCID: 0000-0003-4467-5010; e-mail: msalniku@yandex.ru

Шагина Ирина Александровна – к.б.н., научный сотрудник. ORCID: 0000-0003-3954-9108; e-mail: irishashagina@gmail.com

Чичеватов Дмитрий Андреевич – д.м.н., профессор. ORCID: 0000-0001-6436-3386; e-mail: chichevatov69@mail.ru

Стронгин Леонид Григорьевич – д.м.н., профессор. ORCID: 0000-0003-2645-2729; e-mail: malstrong@mail.ru

Загаинов Владимир Евгеньевич – д.м.н. ORCID: 0000-0002-5769-0378; e-mail: zagainov@mail.com

AUTHORS INFO

Kseniya G. Korneva ✉ – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. Address: 10/1 Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod 603000, Russia. ORCID: 0000-0003-3293-4636; e-mail: ksenkor@mail.ru

Olga V. Bezlepikina – Dr. Sci. (Med.), Professor, director of the Institute of pediatric endocrinology, I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology. ORCID: 0000-0001-9621-5732; e-mail: olga.bezlepikina@endocrincentr.ru

George V. Sharonov – Cand. Sci. (Phys.-Math.). ORCID: 0000-0001-8610-505; e-mail: sharonov@gmail.com

Alexandra V. Shabalkina – postgraduate student]. ORCID: 0000-0003-3752-5612; e-mail: av.shabalkina@gmail.com

Mariia A. Salnikova – junior researcher. ORCID: 0000-0003-4467-5010; e-mail: msalniku@yandex.ru

Irina A. Shagina – Cand. Sci. (Biol.). ORCID: 0000-0003-3954-9108; e-mail: irishashagina@gmail.com

Dmitry A. Chichevatov – Dr. Sci. (Med.), professor. ORCID: 0000-0001-6436-3386; e-mail: chichevatov69@mail.ru

Leonid G. Strongin – Dr. Sci. (Med.). ORCID: 0000-0003-2645-2729; e-mail: malstrong@mail.ru

Vladimir E. Zagainov – Dr. Sci. (Med.). ORCID: 0000-0002-5769-0378; e-mail: zagainov@mail.com



© Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Ардатская М.Д., 2026



Особенности метаболизма кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих таблетированную сахароснижающую терапию

Демидова Т.Ю.¹, Теплова А.С.^{✉1}, Ардатская М.Д.²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет), г. Москва, Россия

²Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, г. Москва, Россия

Введение. Метаболизм кишечной микробиоты (КМ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеет ряд особенностей, в том числе изменение функциональных характеристик микроорганизмов и, как следствие, изменение уровней основных метаболитов КМ – короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). **Цель исследования.** Изучить особенности КЦЖК у пациентов с СД2, получающих комбинированную с метформином инновационную сахароснижающую терапию. **Материалы и методы.** В исследование вошли 80 пациентов с СД2 в возрасте 45–60 лет, у которых длительность заболевания не превышала 5 лет, HbA1c был до 7,5%, индекс массы тела (ИМТ) – 27–35 кг/м². Все пациенты получали комбинированную терапию метформином и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа или метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы-4. **Результаты.** Медиана возраста участников составила 55 [52–57] лет, медиана длительности стажа СД2 – 2 [1–4] года. ИМТ в среднем по группе составил 31,22 ± 2,42 кг/м² (95% ДИ: 30,68–31,76). Средний уровень HbA1c на этапе включения пациентов в исследование был равен 6,16 ± 0,79% (95% ДИ: 5,98–6,33). У участников выявлено существенное снижение уровня суммы КЦЖК (3,664 [2,053–7,014] мг/г) по сравнению с пациентами без СД (10,5 ± 1,5 мг/г). Абсолютные концентрации уксусной, пропионовой и масляной кислот также оказались практически трехкратно снижены относительно пациентов без СД (1,93 [0,95–3,99], 0,82 [0,39–1,58] и 0,55 [0,30–1,31] мг/г соответственно). Анаэробный индекс был смещен в сторону резко отрицательных значений и составил -0,76 ± 0,25 (95% ДИ: от -0,81 до -0,70). Статистически значимых различий между группами пациентов по терапии выявлено не было. **Выводы.** Таким образом, характеристика КЦЖК у пациентов с СД2, получающих таблетированную сахароснижающую терапию, значительно отличается от нормальных значений по данным литературы, несмотря на компенсацию пациентов по основным клинико-лабораторным параметрам и непродолжительный стаж заболевания. Полученные данные подчеркивают нерешенную проблему декомпенсации микробиотического звена патогенеза СД2, что свидетельствует о неблагоприятном патогенетическом прогнозе.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, инновационные сахароснижающие препараты, короткоцепочечные жирные кислоты, кишечная микробиота

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Ардатская М.Д. Особенности профиля метаболизма кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих таблетированную сахароснижающую терапию. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):14–23. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-02>



Features of the gut microbiota metabolism and their relationship with the parameters of the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus receiving tableted hypoglycemic therapy

Tatiana Yu. Demidova¹, Anna S. Teplova^{✉1}, Maria D. Ardatskaya²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of the Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Introduction. Gut microbiota (GM) metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) has a number of features, including changes in the functional characteristics of microorganisms and, as a result, changes in the levels of the main metabolites of GM – short-chain fatty acids (SCFA). **The purpose of the study.** To investigate the features of the SCFA in patients with T2DM receiving innovative hypoglycemic therapy combined with metformin. **Materials and methods.** The study included 80 patients with T2DM aged 45–60 years, with the duration of the disease to 5 years, HbA1c did not exceed 7.5%, BMI was 27–35 kg/m². All patients received metformin and SGLT-2 inhibitors or metformin and DPP-4 inhibitors. **Results.** The median age of the patients was 55 [52–57] years, and the median duration of T2DM was 2 [1–4] years. The average BMI in the group was 31.22 ± 2.42 (95% CI: 30.68–31.76) kg/m². The average HbA1c level – 6.16 ± 0.79 (95% CI: 5.98–6.33) %. A significant decrease in the level of the amount of SCFA (3,664 [2,053–7,014] mg/g) was revealed compared with the people without T2DM (10.5 ± 1.5 mg/g). The absolute concentrations of acetic, propionic, and butyric acids are also almost threefold reduced (1.93 [0.95–3.99] mg/g, 0.82 [0.39–1.58] mg/g, 0.55 [0.30–1.31] mg/g). The anaerobic index was shifted towards

sharply negative values and amounted to -0.76 ± 0.25 (95% CI: from -0.81 to -0.70). There were no statistically significant differences between the treatment groups of patients. **Conclusions.** The data obtained highlight the unresolved problem of decompensation of the microbiotic link in the pathogenesis of T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, innovative hypoglycemic drugs, short-chain fatty acids, gut microbiota

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Demidova Tyu, Teplova AS, Ardatskaya MD. Features of the gut microbiota metabolism and their relationship with the parameters of the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus receiving tableted hypoglycemic therapy. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):14–23. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-02>

Введение

Изучение кишечной микробиоты (КМ) на сегодняшний день приобретает все большую популярность в различных областях медицины, в том числе в эндокринологии. Анализ результатов современных исследований позволяет понять роль КМ в метаболическом здоровье, а также тесную взаимосвязь его параметров с составом и функциональной активностью КМ. Известно, что пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа (СД2), с точки зрения состава и функции КМ отличаются от общей популяции [1]. Среди инструментов изучения особенностей КМ выделяют молекулярно-генетические методы, например 16S рРНК секвенирование, полимеразную цепную реакцию и другие, позволяющие получить информацию о видовой представленности известных таксономических единиц КМ и ее биоразнообразии. При этом наибольший интерес представляет изучение именно метаболической функции КМ, а именно исследование продуцируемых ею различных биологически активных соединений, через которые осуществляется взаимодействие между представителями микробиоты и организмом человека.

К современным возможностям оценки метаболической активности КМ относят косвенные методы, например, водородный или водородно-метановый дыхательный тест, используемый для диагностики синдрома избыточного бактериального роста [2], определение эндотоксина, представляющего собой липополисахарид клеточной стенки патогенных микроорганизмов [3], а также оценку уровней некоторых метаболитов в отдельности (индикан, паракрезол, фенол, аммиак и др.). Анализом, предоставляющим наиболее широкий спектр данных о функциональном состоянии КМ и не имеющим на данный момент аналогов, является оценка содержания и профиля короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в различных биологических жидкостях [4].

КЦЖК представляют собой соединения на основе короткой углеродной цепи, содержащей от 2 до 6 атомов углерода. Выделяют КЦЖК с неразветвленной углерод-

ной цепью, которые являются продуктами ферментативного расщепления углеводов, и КЦЖК с разветвленной цепью (изоациды), получающиеся в результате неферментативного брожения белков (рис. 1).

В наибольшем количестве в организме человека представлены уксусная, пропионовая и масляная кислоты, включающие 2, 3 и 4 атома углерода соответственно. В норме их соотношение составляет 60:20:20, при этом содержание остальных КЦЖК в организме считается незначительным [5]. Большое количество современных исследований посвящено изучению роли КЦЖК в различных метаболических процессах. Широко известны местные эффекты КЦЖК, реализуемые на уровне кишечной стенки, причем наибольшее количество литературных данных по этой теме посвящено масляной кислоте.

Масляная кислота играет важную роль в поддержании целостности кишечной стенки, регулируя энергетический обмен в колоноцитах и выступая компонентом их клеточных мембран. Помимо этого, бутират усиливает продукцию муцина, который является основным компонентом слизи, покрывающей стенки желудочно-кишечного тракта, облегчает продвижение пищевого содержимого и реализует физическое протективное действие на кишечную стенку [6]. Также масляная кислота участвует в модуляции оксидативного стресса посредством стимуляции накопления антиоксиданта глутатиона. Наконец, часть исследований в настоящее время посвящена антиканцерогенным свойствам масляной кислоты: бутират индуцирует процессы дифференциации и апоптоза колоноцитов, проявляя свойства ингибитора деацетилазы гистонов [7, 8].

Системные эффекты КЦЖК вызывают не меньший интерес: имеются данные о нейропротективных свойствах ацетата за счет замедления процессов нейродегенерации в отношении микроглии, а также угнетения микроглиального фагоцитоза [9]. Помимо этого, ацетат известен своей способностью снижать системное воспаление вследствие влияния на рецепторы макрофагов [10].



Рисунок 1. Пути продукции основных короткоцепочечных жирных кислот. Адаптировано из [5]

Figure 1. Pathways of production of the basic short-chain fatty acids. Adapted from [5]

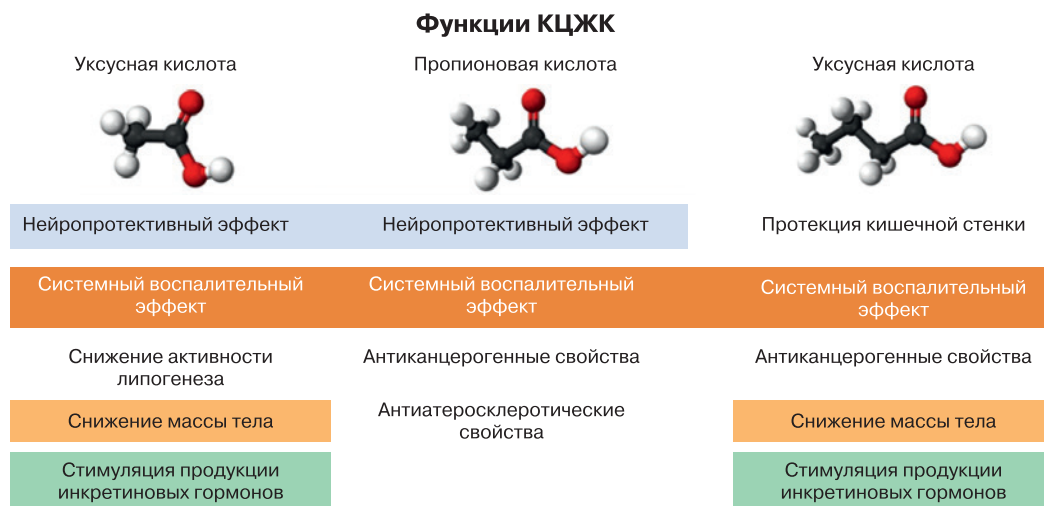


Рисунок 2. Функции основных короткоцепочечных жирных кислот. Адаптировано из [13]

Figure 2. Functions of the basic short-chain fatty acids. Adapted from [13]

Примечание: КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

Наряду с этим уксусная кислота может стимулировать продукцию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и пептида YY (PYY), что способствует снижению аппетита и, как следствие, уменьшению массы тела [11]. Таким образом, влияние ацетата на ряд метаболических параметров осуществляется опосредованно за счет повышения выработки бутирата [12]. Уксусная и масляная кислоты преобразуются в ацетил-коэнзим А, который может не только включаться в цикл трикарбоновых кислот для выработки энергии, но и принимать участие в синтезе пальмитиновой кислоты под действием цитозольной ферментативной системы для образования триглицеридов и других фракций липидного профиля [4]. Кроме того, уксусная и масляная кислота уменьшают активность липогенеза и усиливают секрецию лептина, а также способствуют снижению риска развития стеатоза печени (рис. 2) [13].

В отличие от ацетата, пропионовая кислота, как и масляная, обладает свойствами гистоновой деацетилазы. Иммунопротективные свойства пропионата включают повышение секреции интерферона- γ . Помимо этого, пропионат поддерживает целостность гематоэнцефалического барьера и уменьшает активность атеросклероза [14].

КЦЖК с четным числом атомов углерода служат предшественниками свободных жирных кислот, а с нечетным вовлекаются в цикл β -окисления жирных кислот [15]. Однако роль КЦЖК в липидном обмене не ограничивается функцией субстрата: известно, что они также могут выступать регуляторами липидного обмена. Масляная кислота усиливает окисление жирных кислот в бурой жировой ткани, может способствовать браунингу белой ткани и морфологически уменьшать размер жировых клеток, а уксусная кислота, по данным ряда исследований, способна выполнять антилипидолитическую роль, ингибируя активность фосфорилирования гормончувствительной липазы [16].

Понимание особенностей метаболизма КМ у группы пациентов с непродолжительным стажем СД2 актуально с точки зрения формирования представлений о степени влияния метаболических особенностей пациентов с этим заболеванием на состав и функции микробиоты. Особенности критериев включения пациентов в представленном в этой статье исследовании, а именно отсутствие декомпенсации углеводного обмена и тяжелой сопутствующей патологии, позволяют исключить влияние на состав и метаболическую активность КМ сторонних факторов, таких как декомпенсация СД2 или тяжелое течение сопутствующей патологии, и в целом оценить особенности КМ и ее метаболизма у пациентов на «чистом фоне». Кроме того, сопоставление показателей профиля КЦЖК с параметрами липидного обмена у пациентов с СД2 может быть информативным для понимания закономерностей зависимости выраженности дислипидемии и нарушений функциональной активности КМ, а следовательно, и для выявления возможностей управления липидным обменом посредством модуляции КМ и ее функциональной активности. Это имеет особую актуальность с учетом того, что коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов рассматривается как основа профилактики их развития [17].

Цель исследования

Изучить особенности профиля КЦЖК у пациентов с СД2, получающих комбинированную с метформином инновационную сахароснижающую терапию.

Материал и методы

В исследование вошли 80 пациентов с СД2 в возрасте 45–60 лет, получающих комбинированную терапию метформин + ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) или метформин + ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) не менее 3 месяцев до включения в исследование. Длитель-

ность заболевания у участников не превышала 5 лет, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял не более 7,5%, индекс массы тела (ИМТ) – 27–35 кг/м². У всех пациентов отсутствовали тяжелые сопутствующие заболевания.

В ходе исследования у участников оценивались основные анамнестические и клинико-лабораторные характеристики (возраст, длительность СД2, ИМТ, окружность талии, показатели углеводного обмена – HbA1c, глюкоза плазмы крови натощак). Содержание КЦЖК определяли методом газожидкостной хроматографии в биообразцах кала пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладной программы StatTech v4.1.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Общая характеристика выборки

Медиана возраста пациентов составила 55 [52–57] лет, медиана стажа СД2 – 2 [1–4] года. ИМТ в среднем по группе был равен $31,22 \pm 2,42$ (95% доверительный интервал (ДИ): 30,68 – 31,76) кг/м². У 35% (n = 28) включенных в исследование больных отмечалась избыточная масса тела с медианой ИМТ 28,5 [27,5–29,4] кг/м², у 65% (n = 52) – ожирение I степени со средним уровнем ИМТ $32,7 \pm 1,5$ (95% ДИ: 32,3–33,1) кг/м². Средний уровень HbA1c на этапе включения пациентов в исследование составил $6,16 \pm 0,79$ (95% ДИ: 5,98–6,33) %, при этом лишь 21,25% (n = 17) участников имели значения этого параметра $\geq 7\%$. Средний уровень глюкозы крови натощак (ГКН) равнялся $6,70 \pm 1,24$ (95% ДИ: 6,42–6,97) ммоль/л, у 41,25% (n = 33) пациентов он находился в диапазоне от 7 ммоль/л и выше с максимальными значениями до 9,6 ммоль/л.

Общие характеристики исследованной выборки отражены в *таблице 1*.

Результаты исследования КЦЖК

В данном исследовании полученные показатели содержания КЦЖК сопоставлялись с диапазонами значений, характерных для популяции лиц без диабета, в связи с отсутствием общепринятых норм для пациентов с СД2 [18]. Были проанализированы абсолютные концентрации суммы КЦЖК, а также уксусной, пропионовой и масляной кислот как наиболее представленных в организме человека.

Было выявлено практически трехкратное снижение общего количества КЦЖК у пациентов исследованной

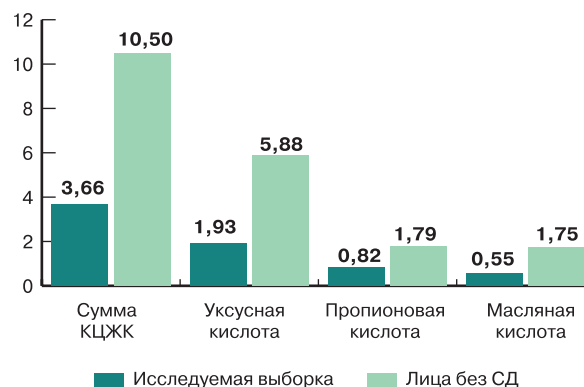


Рисунок 3. Сопоставление абсолютных концентраций короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и лиц в популяции без сахарного диабета 2 типа, (мг/г)

Figure 3. Comparison of the absolute concentrations of short-chain fatty acids in patients with type 2 diabetes mellitus and people without type 2 diabetes mellitus, (mg/g)

Примечание: КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; СД – сахарный диабет.

выборки относительно нормы – 3,664 мг/г [2,053–7,014] при референсных значениях $10,5 \pm 1,5$ мг/г. Абсолютные концентрации уксусной, пропионовой и масляной кислот также оказались снижены практически в 3 раза: их уровни составили соответственно 1,93 мг/г [0,95–3,99] при норме $5,88 \pm 1,22$ мг/г, 0,82 мг/г [0,39–1,58] при норме $1,79 \pm 0,95$ мг/г и 0,55 мг/г [0,30–1,31] при референсных значениях $1,75 \pm 0,85$ мг/г (*рис. 3*).

Полученный результат может быть объяснен уменьшением общего количества бактерий-представителей КМ у пациентов с СД2 и соответственно выраженным снижением ее метаболической активности. При этом обращает на себя внимание тот факт, что уменьшение абсолютных концентраций уксусной, пропионовой и масляной кислоты оказалось пропорциональным. Нами было подсчитано соотношение профилей КЦЖК (доля абсолютных концентраций уксусной, пропионовой и масляной кислот в отдельности к их сумме). Данное соотношение в общей выборке составило 58 : 23 : 19, что оказалось практически сопоставимо с эталонным соотношением 60 : 20 : 20. Однако важно отметить, что это явилось усредненным параметром, так как группа подразделялась на 2 подгруппы с увеличением доли уксусной кислоты (подгруппа 1, n = 29)

Таблица 1. Общие характеристики исследуемой выборки, n=80

Table 1. General characteristics of the studied population, n=80

Параметр	Значение
Возраст (лет), Me [Q1–Q3]	55 [52–57]
Длительность СД2 (лет), Me [Q1–Q3]	2 [1–4]
ИМТ (кг/м ²), M ± SD	$31,22 \pm 2,42$ (95% ДИ: 30,68–31,76)
HbA1c (%), M ± SD	$6,16 \pm 0,79$ (95% ДИ: 5,98–6,33)
ГКН (ммоль/л), M ± SD	$6,70 \pm 1,24$ (95% ДИ: 6,42–6,97)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобин; ГКН – глюкоза крови натощак; ДИ – доверительный интервал.

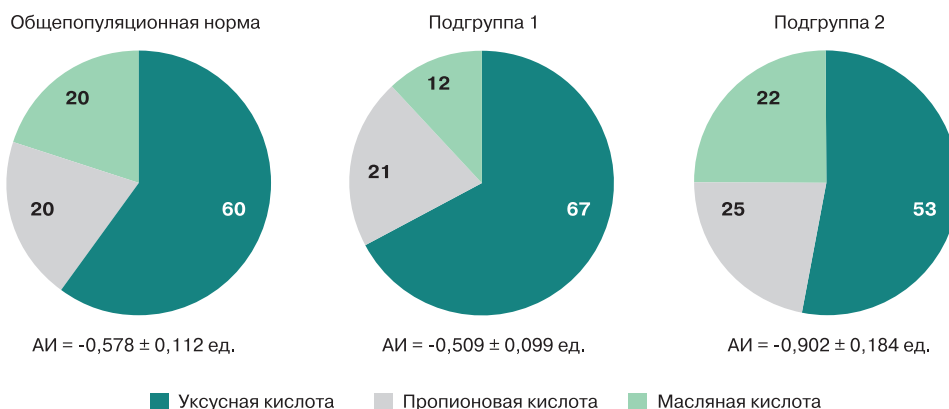


Рисунок 4. Соотношение профилей уксусной, пропионовой и масляной кислоты у пациентов без СД2 и в подгруппах исследуемой выборки в зависимости от относительных уровней C2 и C3+C4
Figure 4. Comparison of profiles of acetic, propionic and butyric acid levels in patients without DM2 and in the subgroups of the studied population, depending on the level of relative C2 and C3 + C4 concentrations

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2 типа, AI – анаэробный индекс

и, соответственно, увеличением доли суммы профилей пропионовой и масляной кислоты (подгруппа 2, $n = 51$), что привело к нивелированию различий.

Соотношения показателей профиля КЦЖК в подгруппе 1 составили 67 : 21 : 12, в то время как в подгруппе 2 – 53 : 25 : 22.

Таким образом, при выраженном снижении абсолютных концентраций всех КЦЖК в исследуемой выборке было получено приближенное к нормальному соотношению параметров профиля КЦЖК. Это объяснялось тем, что различия между подгруппами имели разнонаправленный характер (рис. 4).

Также нами был выполнен анализ абсолютной концентрации суммы КЦЖК с разветвленной углеродной цепью (изокилоты – изомаляная, изовалериановая, изокапроновая). Эти кислоты синтезируются КМ путем протеолиза белков, в то время как при нормоценозе преобладает синтез КЦЖК с неразветвленной цепью посредством анаэробного брожения сложных углеводов. Повышение концентрации изокилот служит показателем нарушения нормоценоза в сторону повышения активности протеолитических процессов по причине преобладания патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, использующих протеолиз.

Абсолютная концентрация суммы изокилот в исследованной выборке также оказалась снижена: ее медиана равнялась 0,25 мг/г [0,16–0,39] при норме $0,631 \pm 0,011$ мг/г. При этом соотношение общего количества изоформ КЦЖК к общему количеству КЦЖК, демонстрирующее соотношение активности процессов протеолиза и анаэробного брожения сложных углеводов, составило 0,41 [0,24–0,57] и оказалось эквивалентным значению данного показателя в популяции здоровых пациентов ($0,43 \pm 0,13$). Учитывая, что такое соотношение приводится в ряде литературных источников как прогностический маркер наличия кишечного дисбиоза, нормальное значение этого

индекса на фоне выраженного снижения абсолютной концентрации КЦЖК может быть интерпретировано как показатель удовлетворительных адаптивных способностей КМ в плане поддержания относительного постоянных концентраций КЦЖК и их изоформ.

От границ диапазона нормальных значений существенно отличается величина анаэробного индекса (AI), представляющего собой соотношение восстановленных КЦЖК к менее восстановленным и характеризующего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды. Этот показатель рассчитывается по формуле: $AI = (\text{абсолютная концентрация пропионовой кислоты} + \text{абсолютная концентрация масляной кислоты}) / \text{абсолютная концентрация уксусной кислоты}$.

Среднее значение AI у пациентов проанализированной выборки было несколько смещено в сторону более отрицательных значений по сравнению с нормой для общей популяции: $-0,76 \pm 0,25$ (95% ДИ: от $-0,81$ до $-0,70$ ед.) и $-0,578 \pm 0,112$ ед. соответственно; это так или иначе свидетельствует об определенном нарушении окислительно-восстановительного баланса и смещении соотношения представителей КМ в сторону активации факультативных анаэробов и других представителей аэробной и анаэробной условно-патогенной КМ при СД2. Особый интерес представляло сопоставление AI в сформированных подгруппах. В подгруппе 1 средний уровень данного показателя был несколько смещён в сторону слабоотрицательных значений и оказался равен $-0,509 \pm 0,099$ (95% ДИ $-0,547 - -0,471$), в то время как в подгруппе 2 средний AI существенно отклонялся в сторону резкоотрицательных значений и составил $-0,902 \pm 0,184$ (95% ДИ $-0,954 - -0,850$). Таким образом, смещение AI в сторону резкоотрицательных значений в общей выборке оказалось ассоциировано с преобладанием количества пациентов с более высоким значением суммы профиля пропионовой и масляной кислоты. Значения вышеу-

Таблица 2. Значения параметров короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с непродолжительным стажем сахарного диабета 2 типа, получающих таблетированную сахароснижающую терапию
Table 2. Levels of the parameters of the short-chain fatty acids in patients with short duration of without type 2 diabetes mellitus, receiving oral hypoglycemic therapy

Параметр	Пациенты с СД2, n=80	Лица без СД
Сумма КЦЖК (мг/г), Me [Q1–Q3], M ± SD	3,664 [2,053–7,014]	10,5 ± 1,5
Пропионовая кислота (мг/г), Me [Q1–Q3], M ± SD	0,820 [0,391–1,577]	1,79 ± 0,95
Масляная кислота (мг/г), Me [Q1–Q3], M ± SD	0,546 [0,297–1,312]	1,75 ± 0,85
iCn (мг/г), Me [Q1–Q3], M ± SD	0,250 [0,161–0,389]	0,631 ± 0,011
iCn/Cn (ед.), Me [Q1–Q3], M ± SD	0,412 [0,236–0,566]	0,43 ± 0,13
АИ (ед.), M ± SD	-0,760 ± 0,247 (95% ДИ: от -0,814 до -0,705)	-0,578 ± 0,112

Примечание: КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; СД2 – сахарный диабет 2 типа; iCn – уровень изоокислот; iCn/Cn – соотношение уровня изоокислот к кислотам с неразветвленной цепью; АИ – анаэробный индекс; ДИ – доверительный интервал.

помянутых параметров в сопоставлении с диапазонами нормальных значений для общей популяции приведены в таблице 2.

Таким образом, среди характеристик функциональной активности КМ у пациентов с непродолжительным стажем СД2 и отсутствием выраженной сопутствующей патологии можно выделить существенное снижение функциональной активности микробиоты, проявляющееся в уменьшении абсолютной концентрации суммы КЦЖК, а также в отдельности уксусной, пропионовой и масляной кислот. Смещенный в сторону резко отрицательных значений показатель АИ свидетельствует о преобладании активности анаэробных микроорганизмов. В совокупности выявленные особенности подчеркивают выраженность дисбиоза у пациентов с СД2, несмотря на удовлетворительную компенсацию по основным клинико-лабораторным параметрам. Вопрос декомпенсации микробиотического звена СД2 остается нерешенным, что свидетельствует о неблагоприятном патогенетическом прогнозе для больных с ранним развитием этого заболевания.

Сопоставление результатов анализа КЦЖК у пациентов в зависимости от получаемой терапии

Для оценки влияния сахароснижающей терапии на метаболизм КМ исследованные пациенты были разделены на группы в зависимости от применяемых ими лекарственных препаратов. Пациенты группы 1 получали метформин в комбинации с иДПП-4 (n=40), пациенты группы 2 – метформин и иНГЛТ-2 (n=40). Сформированные группы оказались сопоставимы

по возрасту, стажу СД2, а также степени компенсации углеводного обмена (табл. 3).

Особый интерес представил анализ сопутствующей патологии у пациентов в сравниваемых группах. В ходе него было выявлено, что количество пациентов с артериальной гипертензией в группе участников, получающих метформин и иНГЛТ-2, оказалось достоверно более высоким – 29 человек (72,5% от всех пациентов этой группы терапии); в группе метформина + иДПП-4 аналогичный показатель составил 16 (40% от всей группы) человек (рис. 5). Полученные различия были статистически значимыми (p = 0,003).

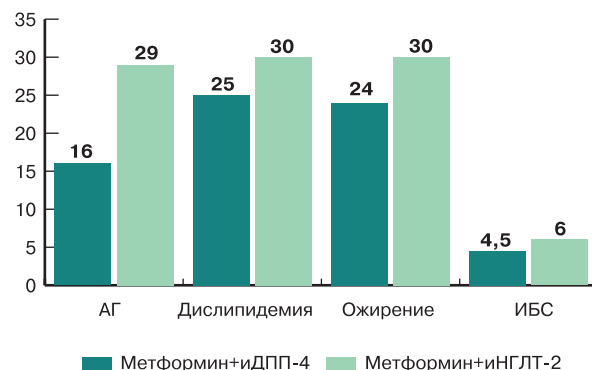


Рисунок 5. Сопутствующие заболевания у пациентов в группах, сформированных в зависимости от получаемой терапии
Figure 5. Concomitant diseases of the patients in groups based on received therapy

Примечание: иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 3. Сравнение общих характеристик групп, сформированных по получаемой терапии
Table 3. Comparison of the general characteristics of the groups based on received therapy

Параметр	Группа 1: метформин + иДПП-4, n=40	Группа 2: метформин + иНГЛТ-2, n=40	p
Возраст (лет), M [Q1–Q3]	54,00 [51,75–57,00]	55,00 [53,00–57,00]	0,128
Стаж СД2 (лет), M [Q1–Q3]	1,50 [1,00–4,00]	2,00 [1,00–3,25]	0,454
HbA1c (%), M [Q1–Q3]	6,05 [5,50–6,53]	6,10 [5,60–7,05]	0,246
Глюкоза венозной крови натощак, ммоль/л, M ± SD	6,71 ± 1,36 (95% ДИ: 6,28–7,15)	6,68 ± 1,12 (95% ДИ: 6,32–7,04)	0,900

Примечание: иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; HbA1c – гликированный гемоглобин; ДИ – доверительный интервал.

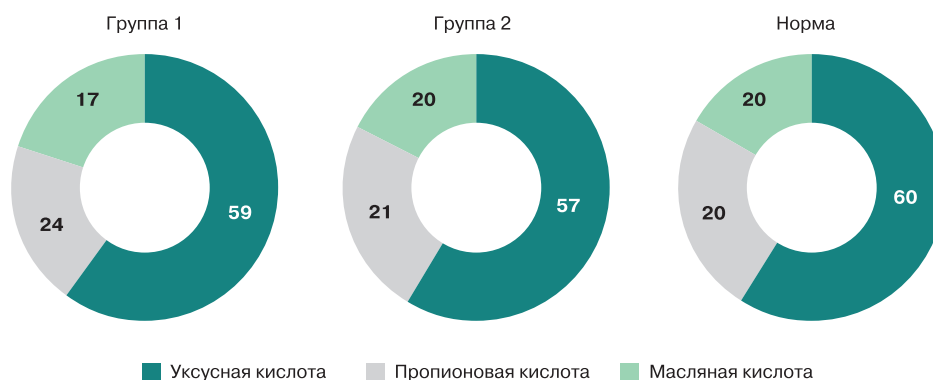


Рисунок 6. Соотношение уксусной, пропионовой и масляной кислоты в норме и в группах исследования в зависимости от получаемой терапии

Figure 6. Division of the acetic, propionic and butyric acids in healthy people and in studied groups based on received therapy

Такие результаты могут объясняться тем, что иНГЛТ-2 чаще назначались больным с АГ в связи с доказанным выраженным кардиопротективным эффектом и влиянием этих препаратов на артериальное давление (АД). Дислипидемия также чаще встречалась у пациентов группы иНГЛТ-2 (n = 30, 54,5%), чем у пациентов группы иДПП-4 (n = 25, 45,5%) (p = 0,228).

Помимо этого, в группе пациентов, получающих в дополнение к метформину иНГЛТ-2, чаще встречалось ожирение – 30 случаев (75% от численности группы) против 24 (60% группы) у участников на терапии метформин + иДПП-4 (p = 0,152). Предположительно, пациентам с ожирением также чаще назначались препараты иНГЛТ-2 в связи с их влиянием на массу тела, однако в данном случае установленное различие не было статистически значимым. Количество пациентов с ИБС в группе 2 оказалось в 1,5 раза больше, чем в группе 1 – 6 (15%) против 4 (10%) человек.

Сопоставление результатов анализа КЦЖК по результатам анализов у пациентов двух групп сахароснижающей терапии не выявило статистически значимой разницы ни по одному параметру. Соотношение профилей уксусной, пропионовой и масляной кислот, в норме составляющее 60 : 20 : 20, в группе 1 оказалось эквивалентным 59 : 24 : 17, а в группе 2 составило 57 : 21 : 20 (рис. 6). При этом в группе 1 было 16 пациентов, у ко-

торых повышалась доля уксусной кислоты, в данной подгруппе соотношение было эквивалентно 68 : 20 : 11, в то время как у 24 пациентов была повышена сумма долей пропионовой и масляной кислоты, соотношение профилей уксусной, пропионовой и масляной кислоты составило 54 : 26 : 21.

В группе 2 было 13 пациентов, у которых была повышена доля уксусной кислоты. Соотношение параметров профиля КЦЖК в этой подгруппе составило 65 : 20 : 13. У 27 пациентов, у которых оказалась повышена сумма долей пропионовой и масляной кислот, соотношение оказалось равным 53 : 22 : 24. Таким образом, в обеих группах соотношение профилей уксусной, пропионовой и масляной кислот существенно отличалось от константы метаболического здоровья КМ, по количеству пациентов с повышением доли уксусной кислоты и суммы долей пропионовой и масляной кислот группы по терапии между собой практически не отличались.

АИ оказался более выраженно смещен в сторону резко отрицательных значений в группе иНГЛТ-2, что указывает на более выраженную активность и биоразнообразие анаэробной КМ у пациентов этой группы. Однако в группе 2 по сравнению с группой 1 отмечались более высокие показатели абсолютной концентрации изокислот, что свидетельствует о преобладании процессов протеолиза над расщеплением углеводов у исследованных больных на терапии метформин + иНГЛТ-2 (табл. 4).

Таблица 4. Сопоставление показателей метаболизма кишечной микробиоты в зависимости от получаемой пациентами терапии

Table 4. Comparison of gut microbiota metabolism parameters based on received therapy

Параметр	Группа 1: метформин + иДПП-4, n=40	Группа 2: метформин + иНГЛТ-2, n=40	p	Общепопуляционная норма, M ± SD
Сумма КЦЖК (мг/г), M [Q1–Q3]	3,862 [2,310–7,014]	3,655 [2,003–6,859]	0,573	10,5 ± 1,5
Уксусная кислота (мг/г), M [Q1–Q3]	1,875 [1,095–4,399]	1,933 [0,930–3,336]	0,422	5,88 ± 1,22
Пропионовая кислота (мг/г), M [Q1–Q3]	0,793 [0,441–1,611]	0,820 [0,368–1,457]	0,535	1,79 ± 0,95
Масляная кислота (мг/г), M [Q1–Q3]	0,546 [0,294–1,185]	0,536 [0,297–1,423]	0,912	1,75 ± 0,85
iCn (мг/г), M [Q1–Q3]	0,244 [0,170–0,372]	0,250 [0,155–0,409]	0,669	0,631 ± 0,011
iCn/Cn (ед.), M [Q1–Q3]	0,417 [0,253–0,544]	0,401 [0,213–0,592]	0,958	0,43 ± 0,13
АИ (ед.), M ± SD	-0,727 ± 0,251 (95% ДИ: от -0,807 до -0,647)	-0,792 ± 0,241 (95% ДИ: от -0,869 до -0,715)	0,240	-0,578 ± 0,112

Примечания: иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; iCn – уровень изокислот; iCn/Cn – соотношение уровня изокислот к кислотам с неразветвленной цепью; АИ – анаэробный индекс; ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, сравнение результатов анализа КЦЖК демонстрирует отсутствие статистически значимых различий в сравниваемых параметрах у пациентов в зависимости от получаемой терапии.

Обсуждение

Уникальность проведенного исследования заключается в особенностях клинико-лабораторных характеристик пациентов сформированной выборки, а именно в создании группы пациентов, относящихся к среднему возрасту, имеющих непродолжительный стаж СД2 и получающих таблетированную сахароснижающую терапию, характеризующуюся высоким профилем безопасности. При этом у пациентов исследуемой выборки отсутствовали тяжелые сопутствующие заболевания, что позволило интерпретировать исследуемые параметры анализа КЦЖК с точки зрения их взаимосвязи с ранним СД2 и исключить возможность влияния на результаты исследования внешних факторов, таких как декомпенсация или длительный стаж диабета либо проявления других тяжелых заболеваний.

Несмотря на удовлетворительную компенсацию и непродолжительный стаж СД2 у пациентов исследуемой выборки, результаты показателей КЦЖК существенно отличались от общепопуляционных норм в плане количественных характеристик. В ходе данного исследования мы установили выраженное снижение уровня суммы КЦЖК у исследуемых, что может быть ассоциировано с резким снижением численности бактерий-продуцентов КЦЖК, что, по мнению ряда авторов, считается характерным для СД2 [19].

Соотношение профилей уксусной, пропионовой и масляной кислот в настоящем исследовании оказалось приближено к соотношению 60 : 20 : 20, однако полученный результат объясняется разнонаправленностью дисбиотических изменений в каждой из выделенных подгрупп в зависимости от данных соотношения профиля КЦЖК, что подтверждает вывод о выраженности нарушений КМ у пациентов с СД2.

Анализ соотношения изокилот к кислотам с неразветвленной цепью также показал соответствие полученного результата диапазону нормальных значений (0,41 [0,24–0,57] при референсном диапазоне $0,43 \pm 0,13$). Данное наблюдение позволяет сделать вывод о наличии относительного баланса между представителями нормальной КМ, синтезирующими КЦЖК с неразветвленной цепью путем брожения углеводов (например, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), и условно-патогенной КМ, использующей ферментацию белков для синтеза КЦЖК с разветвленной цепью (*Clostridium*, *Escherichia* и др.).

Также обращает на себя внимание выраженное смещение АИ на 0,182 ед. в сторону резко отрицательных значений. Этот показатель характеризует состояние окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветного содержимого, и подобное смещение указывает на возможную активацию анаэробного типа

гликолиза, угнетение жизнедеятельности облигатных анаэробов за счет блокирования терминальных ферредоксинсодержащих ферментов и активизацию условно-патогенных штаммов анаэробов, в частности условно-патогенных бактериоидов [20].

Сравнение параметров профиля КЦЖК у пациентов в зависимости от получаемой терапии не обнаружило статистически значимых различий. Эта особенность говорит о том, что ни патогенетическая направленность действия иДПП-4, ни широкий спектр плеiotропных эффектов иНГЛТ-2 не оказались способны скорректировать патогенетический дефект микробиотического звена. В нашем исследовании инновационные препараты назначались в комбинации с метформином, что могло сказаться на особенностях их влияния на КМ. Вероятно, более выраженное влияние метформина на КМ не позволило реализоваться в этом аспекте особенностям инновационных препаратов. С другой стороны, отсутствие различий во влиянии на КМ могло объясняться синергизмом действия препаратов с метформином.

Сопоставляя полученные нами данные в выборке больных СД2 с профилем КЦЖК у пациентов с другими метаболическими заболеваниями, мы выявили ряд отличий. В исследовании Н.В. Ким с соавт., изучавших особенности профиля КЦЖК у пациентов с наличием сердечно-сосудистой патологии (ССП) и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), было установлено соответствие соотношения профиля КЦЖК норме лишь в 25% случаев. Примечательно, что сумма КЦЖК в этом исследовании в группе пациентов с риском ССЗ оказалась сопоставима с нормальными значениями для общей популяции, а в группе пациентов с СПП оказалась на 45–51% выше общепопуляционной нормы [21].

Исследование Т.С. Душиной с соавт. показало повышение уровня КЦЖК, включая их изоформы, у больных с ожирением относительно пациентов с нормальной массой тела (6,733 [4,004; 8,991] против 2,577 мг/г [1,841; 4,168]; $p=0,001$). При этом общее количество КЦЖК положительно коррелировало с ИМТ, окружностью талии, отношением окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), систолическим и диастолическим АД и длительностью ожирения, а количество изоформ положительно коррелировало с ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ. В нашем же исследовании была выявлена однозначная тенденция к снижению общего количества КЦЖК у пациентов с СД2 (3,664 мг/г [2,053 – 7,014]), и это весьма примечательно, учитывая, что средний ИМТ пациентов изученной выборки составил $31,22 \pm 2,42$ кг/м² (95% ДИ: 30,68–31,76). Все это говорит об однозначной роли нарушений углеводного обмена в изменении метаболической активности КМ. Добавим, что АИ у пациентов с ожирением в исследовании Т.С. Душиной с соавт. оказался смещен в сторону резко отрицательных значений (-0,606 [-0,709; -0,540]), тогда как у пациентов с нормальной массой тела этот показатель оказался равен -0,5045 [-0,596; -0,411] ($p < 0,001$) [22]. В нашем исследовании АИ был оказался более выраженно сдвинут

в сторону резко отрицательных значений ($-0,76 \pm 0,25$; 95% ДИ: от $-0,81$ до $-0,70$), что позволяет предположить потенцирование влияния ожирения и СД2 на нарушение окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды.

В работе М.Д. Ардатской с соавт., посвященной изучению профиля КЦЖК у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) различных стадий, было обнаружено снижение суммы КЦЖК в группе пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза по сравнению с общепопуляционной нормой. При этом в группах больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) наблюдалась тенденция к повышению данного показателя ($7,63 \pm 1,94$, $11,54 \pm 2,78$, $12,96 \pm 0,92$ и $13,54 \pm 1,47$ мг/г в группах стеатоза, НАСГ минимальной активности, НАСГ умеренной активности цирроза печени соответственно). Снижение суммы КЦЖК в данном случае объясняется авторами с позиции роли этих кислот в липидном обмене, а именно необходимостью усиленной утилизации КЦЖК для синтеза липидов. В нашем исследовании на выборке пациентов с СД2 снижение суммы КЦЖК оказалось более выраженным, что подчеркивает роль в изменении метаболизма КМ не только дислипидемии и НАЖБП, но и нарушений углеводного обмена. Значения АИ в исследовании М.Д. Ардатской с соавт. в исследуемых группах отклонялись в сторону резко отрицательных значений (при стеатозе = $-0,733$ ед.; при НАСГ минимальной активности = $-0,788$ ед.; при НАСГ умеренной активности = $-0,884$ ед.; при циррозе печени = $-0,919$ ед.), а суммарное содержание изокислот возрастало по мере утяжеления стадии поражения печени (ΣiCn при стеатозе = $0,061$ ед.; ΣiCn при НАСГ минимальной активности = $0,058$ ед.; $\Sigma(iC6+C6)$ при стеатозе = $0,015$ ед.; $\Sigma(iC6+C6)$ при НАСГ минимальной активности = $0,019$ ед.). Авторы делают вывод об ассоциации выявленных особенностей с выраженным нарушением видового состава микробиоты в исследуемой выборке, уменьшением количества и активности облигатных микроорганизмов и увеличением численности факультативных и остаточных анаэробных бактерий, нарушением интестинальной фазы обмена липидов и функционального состояния гепатоцитов [10]. АИ в нашем исследовании ($-0,76 \pm 0,25$; 95% ДИ: от $-0,81$ до $-0,70$) оказался сопоставим с АИ пациентов со стеатозом и НАСГ минимальной активности, а сумма изокислот ($0,25$ [$0,16-0,39$] ед.) превысила значения, полученные во всех группах у пациентов со стеатозом или НАСГ.

Литература/References

- Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut microbiota: An important player in type 2 diabetes mellitus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:834485. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485>
- Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Буторова Л.И., Бакулина Н.В. Применение дыхательных тестов для диагностики желудочно-кишечных заболеваний. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2020;12(1):53–62. [Plavnik RG, Nevmerzhiyskiy VI, Butorova LI, Bakulina NV. Use of breath testing in gastrointestinal disorders. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I.I. Mechnikova Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2020;12(1):53–62 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/mechnikov26270>
- Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной эндотоксемии на течение неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(5):24–31. [Ardatskaya M.D., Garushyan G.V., Moysak R.P. Effect of small intestinal bacterial overgrowth and bacterial endotoxemia on the course of nonalcoholic fatty liver disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(5):24–31 (In Russ.).]
- Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и

Таким образом, наличие тех или иных метаболических заболеваний находит свое отражение в особенностях анализа КЦЖК.

Заключение

В исследованной нами выборке пациентов, схожих по клинико-лабораторным и анамнестическим характеристикам, с непродолжительным стажем СД2, отсутствием декомпенсации по основным клинико-лабораторным параметрам и тяжелой сопутствующей патологии, получающих таблетированную сахароснижающую терапию, изучение результатов анализа КЦЖК позволило оценить влияние СД2 на КМ и ее функциональную активность. Результаты исследования показали выраженное снижение абсолютной суммы КЦЖК и основных ее составляющих (уксусной, пропионовой и масляной кислоты), КЦЖК с разветвленной цепью, а также нарушение соотношения этих кислот. При этом соотношение изоформ КЦЖК к кислотам с неразветвленной цепью оказалось приближено к данным, характерным для общей популяции здоровых людей что, однако, объясняется разнонаправленностью изменений в подгруппах пациентов и является подтверждением выраженности дисбиоза. В то же время выраженное отклонение АИ в сторону резко отрицательных значений свидетельствует о вероятном преобладании условно-патогенных и патогенных представителей КМ при диабете. Все вышеперечисленные характеристики метаболизма КМ указывают на наличие выраженного кишечного дисбиоза как патогенетического звена СД2, что на фоне полной метаболической компенсации подчеркивает неблагоприятный патогенетический прогноз пациентов. Сахароснижающая терапия не показала статистически значимого воздействия на уровни и профиль КЦЖК, и этот факт оставляет открытым вопрос о возможностях влияния на микробиотическое звено патогенеза СД2.

Таким образом, анализ КЦЖК позволяет получить информацию не только об изменениях количества и состава КМ, но и об особенностях ее функциональной активности. Это особенно актуально при ведении пациентов с метаболическими заболеваниями, в частности, с СД2. Дальнейшее изучение особенностей КЦЖК у пациентов с диабетом и сопоставление их с параметрами углеводного и липидного обмена могут быть информативны для прогнозирования особенностей течения метаболических заболеваний и разработки дополнительных методов управления этими патологиями.

- его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий. Экспериментальная гастроэнтерология. 2019;(1):106–116. [Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP, Topchiy TB. Role of short chain fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of different stages. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(1):106–116 (In Russ.)). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116>
5. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*. 2021;80(1):37–49. <https://doi.org/10.1017/S0029665120006916>
 6. Liang L, Liu L, Zhou W, Yang C, Mai G, Li H, et al. Gut microbiota-derived butyrate regulates gut mucus barrier repair by activating the macrophage/WNT/ERK signaling pathway. *Clin Sci*. 2022;136(4):291–307. <https://doi.org/10.1042/CS20210778>
 7. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinninella E, Kaitsas F, et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: key components of the human gut microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2211. <https://doi.org/10.3390/nu15092211>
 8. Liu P, Wang Y, Yang G, Zhang Q, Meng L, Xin Y, et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. *Pharmacol Res*. 2021;165:105420. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105420>
 9. Erny D, Dokalis N, Mezo C, Castoldi A, Mossad O, Staszewski O, et al. Microbiota-derived acetate enables the metabolic fitness of the brain innate immune system during health and disease. *Cell Metab*. 2021;33(11):2260–2276.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.10.010>
 10. Hays KE, Pfaffinger JM, Ryznar R. The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2393270. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2393270>
 11. Gonzalez Hernandez MA, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity. *Nutrients*. 2019;11(8):1943. <https://doi.org/10.3390/nu11081943>
 12. Deleu S, Machiels K, Raes J, Verbeke K, Vermeire S. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD? *EBioMedicine*. 2021;66:103293. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103293>
 13. He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>
 14. Du Y, He C, An Y, Huang Y, Zhang H, Fu W, et al. The role of short chain fatty acids in inflammation and body health. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7379. <https://doi.org/10.3390/ijms25137379>
 15. Shimizu H, Masujima Y, Ushiroda C, Mizushima R, Taira S, Ohue-Kitano R, et al. Dietary short-chain fatty acid intake improves the hepatic metabolic condition via FFAR3. *Sci Rep*. 2019;9(1):16574. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53242-x>
 16. Jocken JWE, Hernandez MAG, Hoebbers NTH, Beek CM, Essers YPG, Blaak EE, et al. Short-chain fatty acids differentially affect intracellular lipolysis in a human white adipocyte model. *Front Endocrinol*. 2018;8:372. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00372>
 17. Ларина В.Н., Кудина Е.В. Возможная стратегия ведения коморбидного пациента с дислипидемией и артериальной гипертензией при низком сердечно-сосудистом риске. *Лечебное дело*. 2024;(1):23–30. [Larina VN, Kudina EV. Possible strategy of treatment of the comorbid patients with dyslipidemia and arterial hypertension with low cardiovascular risk. *Лечебное дело = General Medicine*. 2024;(1):23–30 (In Russ.)). <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2024-13083>
 18. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Эволюция учения о дисбактериозе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025;(12):199–218. [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. The Evolution of the gut dysbiosis theory. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(12):199–218 (In Russ.)). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-244-12-199-218>
 19. Chen X, Wu Q, Gao X, Wang H, Zhu J, Xia G, et al. Gut microbial dysbiosis associated with type 2 diabetes aggravates acute ischemic stroke. *mSystems*. 2021;6(6):e0130421. <https://doi.org/10.1128/msystems.01304-21>
 20. Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Павлов А.И., Нугаева Н.Р., Фадина Ж.В. Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотик-ассоциированной диареи: выбор синбиотика с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет*. 2023;17(6):113–125. [Ardatskaya MD, Anuchkin AA, Butorova LI, Pavlov AI, Nugaeva NR, Fadina ZhV. Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: The choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;17(6):113–125 (In Russ.)). <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>
 21. Ким Н.В., Зотов В.А., Алексеев В.А., Шевелева С.А. Изучение содержания короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике у людей с нарушениями липидного обмена. *Вопросы питания*. 2023;92(2):18–25. [Kim NV, Zotov VA, Alekseev VA, Sheveleva SA. The study of the content of short-chain fatty acids in the intestine of people with lipid metabolism disorders. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2023;92(2):18–25 (In Russ.)). <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-2-18-25>
 22. Душина Т.С., Суплотова Л.А., Кляшев С.М., Федосеева Н.Н. Метаболическая активность микробиоты толстой кишки у пациентов с ожирением (пилотное исследование). *Медицинский Совет*. 2024;18(6):217–225. [Dushina TS, Suplotova LA, Klyashev SM, Fedoseeva NN. Metabolic activity of the colon microbiota in patients with obesity (pilot research). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;18(6):217–225 (In Russ.)). <https://doi.org/10.21518/ms2024-136>

Рукопись получена 16.11.2025. Рецензия получена 10.03.2026. Принята к публикации 01.04.2026.

Received: 16.11.2025. Revision Received: 10.03.2026. Accepted: 01.04.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Демидова Т.Ю.: обзор публикаций по теме статьи, отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, написание текста, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Ардатская М.Д., Теплова А.С.: обзор публикаций по теме статьи, отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, написание текста.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Tatiana Yu. Demidova – review of publications on the topic of the article, selection, examination and treatment of patients, analysis and interpretation of data, writing the text, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Maria D. Ardatskaya, Anna S. Teplova – review of publications on the topic of the article, selection, examination and treatment of patients, analysis and interpretation of data, writing the text. All the authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Теплова Анна Сергеевна ✉ – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina@mail.ru
Ардатская Мария Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-8150-307X, e-mail: ma@uni-med.ru

AUTHORS INFO

Tatiana Yu. Demidova – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Anna S. Teplova ✉ – assistant at the Department of endocrinology, Honored Doctor of the Russian Federation, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 bldg. 6 Ostrovityanova St., Moscow 117513 Russia; ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina@mail.ru

Maria D. Ardatskaya – Dr. Sci. (Med.), professor. ORCID: 0000-0001-8150-307X, e-mail: ma@uni-med.ru



© Ахметшина Л.А., Борискова М.Е., Дора С.В., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Лискер А.В.,
Панкова П.А., Волчков Г.В., Смирнов М.Д., Шарапова Е.А., 2026



Абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность как независимые факторы риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы

Ахметшина Л.А.¹, Борискова М.Е.², Дора С.В.^{✉2}, Халимов Ю.Ш.², Волкова А.Р.²,
Лискер А.В.², Панкова П.А.², Волчков Г.В.², Смирнов М.Д.², Шарапова Е.А.²

¹Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенной формой дифференцированного рака щитовидной железы. Рост заболеваемости раком щитовидной железы совпадает с увеличением распространенности ожирения и метаболических нарушений, однако их влияние на риск рецидивирования остается недостаточно изученным.

Цель исследования – оценить роль ожирения и связанных метаболических нарушений в формировании риска рецидива ПРЩЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 145 пациентов с верифицированным ПРЩЖ, прооперированных до 2023 г. Проведен ретроспективный анализ клинических, антропометрических и метаболических параметров. Участники были разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты с отсутствием рецидива заболевания в течение 5 лет и более, группа 2 – с рецидивом ПРЩЖ.

Оценивались индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), длительность ожирения, показатели углеводного и липидного обмена, индекс НОМА-IR. В рамках исследования были выполнены ROC-анализ и логистическая регрессия. **Результаты.** Рецидив заболевания был отмечен у 16 (11%) пациентов, в среднем через 8,9 (4,3–11,2) года после первичного хирургического вмешательства. У больных с рецидивом установлены более высокие значения ИМТ (32,23 против 26,88 кг/м²; p < 0,001), ОТ (99,03 против 86,02 см; p < 0,001), НОМА-IR (5,57 против 3,25; p < 0,001) и более длительный анамнез ожирения (19,02 против 10 лет; p < 0,001). Пороговые значения этих параметров, ассоциированные с повышенным риском рецидива ПРЩЖ, оказались следующими: ИМТ ≥ 28,13 кг/м², длительность ожирения ≥ 12 лет, НОМА-IR ≥ 3,90, ОТ ≥ 90 см. Логистическая регрессия показала независимый вклад всех метаболических факторов в риск рецидива.

Заключение. Ожирение, его длительность и выраженность метаболических нарушений, прежде всего инсулинорезистентность, являются значимыми предикторами рецидивирования ПРЩЖ. Выявленные пороговые значения могут использоваться для стратификации риска и оптимизации наблюдения пациентов. При этом все пациенты до и после операции имели абдоминальное ожирение, что позволяет предположить, что персистирующее ожирение выступает не только фактором риска развития, но и мощным драйвером, поддерживающим риск рецидива в течение многих лет после лечения.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, рецидив, ожирение, инсулинорезистентность, НОМА-IR, метаболический синдром, прогноз

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Ахметшина Л.А., Борискова М.Е., Дора С.В., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Лискер А.В., Панкова П.А., Волчков Г.В., Смирнов М.Д., Шарапова Е.А. Абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность как независимые факторы риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):24–30. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-03>



Abdominal obesity and insulin resistance as independent risk factors for recurrence of papillary thyroid cancer

Lena A. Akhmetshina¹, Marina E. Boriskova^{✉2}, Svetlana V. Dora², Yuri Sh. Khalimov²,
Anna R. Volkova², Anna V. Lisker², Polina A. Pankova², Gleb V. Volchkov²,
Matvey D. Smirnov², Ekaterina A. Sharapova²

¹Saint Petersburg City Consultative and Diagnostic Center No. 1, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Relevance. Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common form of differentiated thyroid cancer. The increasing incidence of thyroid cancer coincides with the growing prevalence of obesity and metabolic disorders; however, their impact on the risk of recurrence remains insufficiently studied. **Objective.** To evaluate the role of obesity and associated metabolic disorders in determining the risk of PTC recurrence.

Materials and Methods. The study included 145 patients with verified prostate cancer who underwent surgery until 2023. A retrospective analysis of clinical, anthropometric, and metabolic parameters was performed. The patients were divided into 2 groups: Group 1 – the patients with absence of recurrence of the disease for 5 years or more, Group 2 – the patients with a recurrence of prostate cancer. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), duration of obesity, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, and the HOMA-IR index were evaluated. ROC analysis and logistic regression were performed. **Results.** Disease recurrence was observed in 16 (11%) patients, on average 8.9 (4.3–11.2) years after the primary surgical intervention. Patients with recurrence had higher values of BMI (32.23 vs. 26.88 kg/m²; p < 0.001), WC (99.03 vs. 86.02

cm; $p < 0.001$), HOMA-IR (5.57 vs. 3.25; $p < 0.001$), and a longer history of obesity (19.02 vs. 10 years; $p < 0.001$). Threshold values associated with an increased risk of recurrence were: BMI ≥ 28.13 kg/m², obesity duration ≥ 12 years, HOMA-IR ≥ 3.90 , WC ≥ 90 cm. Logistic regression showed an independent contribution of all metabolic factors to the risk of recurrence. **Conclusion.** Obesity, its duration, and the severity of metabolic disorders, primarily insulin resistance, are significant predictors of PTC recurrence. The identified threshold values can be used for risk stratification and optimization of patient follow-up. Moreover, all patients had abdominal obesity before and after surgery, suggesting that persistent obesity acts not only as a risk factor for development but also as a powerful driver sustaining the risk of recurrence for many years after treatment.

Key words: differentiated thyroid cancer, recurrence, obesity, insulin resistance, HOMA-IR, metabolic syndrome, prognosis

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Akhmetshina LA, Boriskova ME, Dora SV, Khalimov YuSh, Volkova AR, Lisker AV, Pankova PA, Volchkov GV, Smirnov MD, Sharapova EA. Abdominal obesity and insulin resistance as independent risk factors for recurrence of papillary thyroid cancer. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):24–30. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-03>

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) — злокачественная опухоль, которая происходит из фолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ), сохраняющих характерные признаки дифференцировки [1]. Это одно из наиболее распространенных эндокринных злокачественных новообразований (ЗНО), на долю которого, по данным различных исследователей, приходится от 80 до 95% всех эндокринных опухолей [2, 3]. При этом в последние годы отмечается устойчивый рост заболеваемости [4].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. рак щитовидной железы (РЩЖ) занимал 7-е место по распространенности среди всех ЗНО, с частотой 9,1 случая на 100 тыс. населения [5]. Связанная с ним смертность остается стабильной на протяжении 30 лет [6] и составляет 0,44 случая на 100 тыс. населения (24-е место среди всех опухолей по этому показателю) [5]. Женщины болеют РЩЖ примерно в 3–4 раза чаще мужчин, а возраст постановки диагноза варьируется и в среднем равен 50–55 годам [8].

ДРЩЖ включает папиллярную, фолликулярную и онкоцитарную карциномы, на которые приходится подавляющее большинство (>90%) всех случаев РЩЖ [8]. Наиболее распространенным вариантом является папиллярный рак ЩЖ (ПРЩЖ) — 79–90% всех опухолей данной локализации [4, 7]. Эксперты Американской тиреоидной ассоциации (American Thyroid Association, ATA) прогнозируют, что к 2030 г. ПРЩЖ может выйти на 2-е место по частоте встречаемости среди женщин и на 3-е место среди мужчин [3].

Одной из причин роста выявляемости РЩЖ считается улучшение методов диагностики, повышение онконастороженности врачей и распространение скрининга [2, 3]. В метаанализе 35 работ (1949–2007), включившем 42 набора данных и 12 834 вскрытия, распространенность ДРЩЖ составила 4,1% при частичном обследовании ЩЖ и 11,2% при полном. Показательным примером влияния скрининга на статистику заболеваемости служат данные из Южной Кореи: в результате массового внедрения ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ диагностируемая заболеваемость РЩЖ к 2011 г. выросла в 15 раз по сравнению с 1993 г. [14].

Вместе с тем чрезмерная диагностика не может быть единственным объяснением увеличения роста заболеваемости. Появляется все больше данных о том, что

на развитие ПРЩЖ влияют сопутствующие состояния, главным образом ожирение [4, 8–10].

Избыточная масса тела характеризуется как чрезмерное накопление жировой ткани и ассоциируется с широким спектром заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2), метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, сердечно-сосудистые (ССЗ) и некоторые онкологические заболевания [9]. Согласно данным Всемирного атласа ожирения (World Obesity Atlas) за 2023 г., в настоящее время избыточный вес или ожирение наблюдаются у 38% населения планеты, и, по прогнозам, к 2035 г. этот показатель может достичь 51% [11]. Повышенные значения индекса массы тела (ИМТ) коррелируют с увеличением частоты онкологических заболеваний и неблагоприятным прогнозом [9]. Однако прямые и устойчивые доказательства связи ожирения и РЩЖ пока отсутствуют [4], что подчеркивает необходимость дальнейшего анализа факторов прогрессирования и рецидивирования данной опухоли.

Существенное воздействие на опухолевое микроокружение оказывают и метаболические нарушения [10, 12, 13]. Ожирение сопровождается хроническим низкоинтенсивным воспалением, способствующим формированию инсулинорезистентности, гипергликемии и дислипидемии [12]. Эти механизмы изменяют биологию опухоли, влияя на эпителиально-мезенхимальный переход, дедифференцировку, поляризацию иммунных клеток, образование активных форм кислорода, секрецию цитокинов и эпигенетические изменения, которые способствуют злокачественной трансформации, прогрессированию опухолевого процесса и возникновению резистентности к терапии [12, 13]. Например, инсулин активирует митогенные пути PI3K/Akt и MAPK, усиливающие пролиферацию, ангиогенез и выживание опухолевых клеток [12].

Ключевое значение в регуляции метаболизма и воспаления имеют адипокины — цитокины, секретируемые адипоцитами [12, 13]. Они влияют на пролиферацию, миграцию, инвазию, ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование и формирование лекарственной устойчивости опухолевых клеток [12, 13]. При ожирении отмечается дисбаланс адипокинов: уровень лептина повышается, усиливая провоспалительную и проангиогенную активность, а уровень адипонектина снижается, уменьшая противовоспалительное и инсулинсенситивное влияние

[12]. Лептин способствует метаболическому перепрограммированию и ангиогенезу, тогда как адипонектин может подавлять пролиферацию опухолевых клеток и индуцировать апоптоз через путь STK11/LKB1/AMPK/ULK1 [13].

Висфатин, в свою очередь, играет двойственную роль: внутриклеточный iNAMPT необходим для синтеза NAD, а внеклеточный eNAMPT ассоциирован с нарушениями метаболизма и хроническим воспалением [13]. Резистин через пути ERK, TLR4/EGFR/PI3K/NF- κ B, TLR4/MAPK/NF- κ B и PI3K/Akt способствует пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток, а также формированию лекарственной устойчивости. Новые адипокины – оментин-1 (интелектин-1), апелин и остеоопонтин – также демонстрируют онкогенные свойства [13].

Совокупность представленных данных подтверждает сложный и многокомпонентный характер взаимосвязи ожирения, метаболических нарушений и ПРЦЖ. Несмотря на значительный объем накопленных знаний, биологические механизмы, лежащие в основе этих процессов, остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего углубленного исследования.

Цель исследования

Оценить влияние ожирения и связанных с ним метаболических нарушений на частоту рецидивирования ПРЦЖ.

Материал и методы

Одномоментное поперечное исследование проведено на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. В исследование включались пациенты с верифицированным ПРЦЖ, прооперированные до 2023 г. Ретроспективный анализ был выполнен в 2025 г. Общий объем выборки составил 145 человек, медиана возраста на момент хирургического вмешательства – 52 (38–63) г. Пациенты были разделены на две группы: группа 1 – лица с отсутствием рецидива заболевания в течение 5 лет после операции и более, группа 2 – больные с рецидивом ПРЦЖ.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие, ПРЦЖ.

Критерии невключения: ранее проведенная лучевая терапия на область шеи, отсутствие данных о первичном лечении, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, беременность, радиодтерапия.

Сбор данных и оценка течения заболевания включали изучение комплекса клинических, лабораторных и инструментальных параметров. Анализировались анамнестические сведения (возраст на момент постановки диагноза, объем и характер первичного хирургического вмешательства, наследственный фактор, курение, характер работ).

Всем участникам проводились антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии)

с расчетом ИМТ по формуле: масса тела (кг) / рост (м²). Лабораторные обследования выполнялись согласно стандартным протоколам и включали определение уровня глюкозы натощак (4,1–6,1 ммоль/л), инсулина (2,6–24,9 мМЕ/л), липидного спектра: триглицеридов (<1,7 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП <3,0 ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП >1,2 ммоль/л), общего холестерина (<5,2 ммоль/л). Инсулинорезистентность оценивалась по индексу НОМА-IR: инсулин натощак (мМЕ/л) × глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5. Значение НОМА-IR >2,77 расценивалось как наличие инсулинорезистентности. Артериальное давление (АД) измерялось по стандартному протоколу в течение 3 дней (трижды ежедневно) с расчетом среднего значения.

Для характеристики течения ПРЦЖ учитывались временной интервал до рецидива, классификация риска по АТА, исходный статус лимфатических узлов (pN0/pN1), объем первичного хирургического лечения и кумулятивная доза радиодтерапии. Диагностика рецидива осуществлялась на основании УЗИ шеи, определения тиреоглобулина и анти-ТГ антител, а также компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), по показаниям.

Под рецидивом ПРЦЖ понималось подтвержденное появление признаков опухолевой активности после документально зафиксированного полного ответа на первичное лечение. В анализ включались как структурные рецидивы (локальные, регионарные или отдаленные), так и биохимические рецидивы.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы StatTech v. 4.9.4 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). 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). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода осуществлялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R² Найджелкерка. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты

В исследование были включены 145 пациентов с ПРЩЖ. Медиана возраста участников на момент хирургического вмешательства составила 52 (38–63) года, соотношение женщин и мужчин – 122 (84,1%) против 23 (15,9%) соответственно. Рецидив заболевания был зарегистрирован у 16 (11%) пациентов, в среднем через 8,9 (4,3–11,2) года после первичного хирургического вмешательства. В большинстве случаев наблюдались регионарные метастазы в лимфатические узлы шеи (94,3%).

Между группами отсутствовали статистически значимые различия по возрасту на момент операции, статусу курения, наследственному фактору. Сравнительный анализ таких исходных характеристик, как диаметр узлов, распространенность процесса, объем операции, между группами пациентов с рецидивом ПРЩЖ и без него значимых статистических различий также не выявил.

Далее были проанализированы клинико-лабораторные показатели на момент операции в сравниваемых группах (табл. 1).

Сравнительный анализ метаболических параметров показал, что группа пациентов с рецидивом ПРЩЖ характеризовалась значительно более выраженными нарушениями углеводного и липидного обмена, а также антропометрическими отличиями. У больных с рецидивом индекс НОМА-IR оказался почти в 1,6 раза выше (5,57 против 3,25; $p < 0,001$), что отражает наличие у них более выраженной инсулинорезистентности. Аналогично окружность талии в этой группе была увеличена на 14 см (99,03 против 86,02 см; $p < 0,001$), что свидетельствует о преобладании абдоминального ожирения. ИМТ в группе рецидива также был существенно выше (32,23 против 26,88 кг/м²; $p < 0,001$),

а длительность анамнеза ожирения почти в два раза превышала показатели группы ремиссии (19,02 против 10,00 года; $p < 0,001$).

При оценке динамики ИМТ значимых изменений в послеоперационном периоде не выявлено. Таким образом, исходный избыточный вес можно рассматривать как стабильный параметр, сохраняющий свое потенциальное прогностическое значение в отношении рецидивирования ПРЩЖ.

Совокупность этих данных указывает на то, что как длительность, так и выраженность метаболических нарушений тесно связаны с повышенным риском рецидива ПРЩЖ, что подтверждается статистической значимостью различий по всем ключевым показателям.

Дополнительные наблюдения показали, что у пациентов с рецидивом отмечались тенденции к более высоким уровням общего холестерина, триглицеридов и гликированного гемоглобина, хотя не все различия достигали порога статистической значимости; тем не менее такие показатели могут служить отражением неблагоприятного метаболического фона. В то же время такие параметры, как возраст, пол, концентрация тиреотропного гормона, длительность менопаузы, площадь поверхности тела, уровни ЛПНП и мочевой кислоты, не демонстрировали значимых межгрупповых различий. Это позволяет предположить, что ключевую роль в повышении риска рецидива ПРЩЖ играют именно компоненты метаболического синдрома, связанные с ожирением и инсулинорезистентностью.

Для оценки дискриминационной способности указанных факторов (ИМТ, анамнез ожирения, индекс НОМА-IR) была построена ROC-кривая, проведен анализ чувствительности и специфичности модели

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы на момент операции

Table 1. Comparative analysis of clinical and laboratory parameters in patients with papillary thyroid cancer at the time of surgery

Показатель	Группы исследования		Значимость различий (p-value)
	Группа 1 (ремиссия, n = 129)	Группа 2 (рецидив, n = 16)	
ОТ (см), Ме (95% ДИ/ Ме (Q1–Q3))	86,02 (71,50–98,00)	99,03 (91,25–103,75)	<0,001*
ИМТ (кг/м ²), Ме (95% ДИ/ Ме (Q1–Q3))	26,88 (22,99–30,10)	32,23 (28,72–33,92)	<0,001*
Длительность ожирения (лет), Ме (95% ДИ/ Ме (Q1–Q3))	10,00 (2,00–17,00)	19,02 (12,00–26,00)	<0,001*
Индекс НОМА-IR, Ме (95% ДИ/ Ме (Q1–Q3))	3,25 (2,59–4,27)	5,57 (3,91–6,46)	<0,001*
Ожирение, %	27,6	74,0	<0,001*
Сахарный диабет, %	13,8	31,8	<0,001*
Предиабет, %	5,8	12,6	<0,001*
HbA1c (%), Ме (95% ДИ/ Ме (Q1–Q3))	6,28 (5,93–6,62)	6,94 (6,06–7,83)	0,069
Общий холестерин (ммоль/л), Ме (95% ДИ/ Ме (Q1–Q3))	5,36 (4,10–6,40)	6,12 (5,10–6,40)	0,177
ЛПНП (ммоль/л), Ме (95% ДИ/ Ме (Q1–Q3))	3,08 (1,41–3,76)	2,76 (1,65–3,87)	0,569
Триглицериды (ммоль/л), Ме (95% ДИ/ Ме (Q1–Q3))	1,06 (0,67–2,04)	1,92 (1,27–3,66)	0,054
Мочевая кислота (мкмоль/л), Ме (95% ДИ/ Ме (Q1–Q3))	335,00 (273,00–384,50)	357,00 (283,00–394,50)	0,634
ТТГ (мМЕ/л), Ме (95% ДИ/ Ме (Q1–Q3))	2,35 (1,70–3,33)	2,27 (1,13–3,11)	0,334

Примечание: * – статистически значимые различия $p < 0,05$. ОТ – окружность талии; ДИ – доверительный интервал; Ме – медиана; Q1–Q3 – интерквартильный размах; ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТТГ – тиреотропный гормон.

Таблица 2. Пороговые значения метаболических факторов и их чувствительность и специфичность для прогнозирования рецидива папиллярного рака щитовидной железы
Table 2. Threshold values of metabolic factors and their sensitivity and specificity for predicting papillary thyroid cancer recurrence

Факторы	Порог (≥)	Отношение шансов (на 1 ед.)	95% ДИ	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	AUC (95% ДИ); p < 0,001
ИМТ (кг/м ²)	28,13	1,163	1,095–1,235	80,0	66,8	0,746 (0,662–0,829)
Длительность ожирения (лет)	12	1,135	1,054–1,223	78,8	68,0	0,793 (0,678–0,907)
Индекс НОМА-IR	3,90	2,076	1,094–3,939	77,1	65,4	0,775 (0,660–0,891)
ОТ (см)	90	1,079	1,047–1,112	78,0	68,9	0,774 (0,691–0,858)

Примечание: AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии.

в зависимости от пороговых значений вероятности рецидива (табл. 2).

Выполненный ROC-анализ позволил определить пороговые значения, обладающие наибольшей предсказательной ценностью для выявления риска рецидива папиллярной карциномы: ИМТ ≥28,13 кг/м², длительность ожирения ≥12 лет, НОМА-IR ≥3,90 и окружность талии ≥90 см. Эти показатели продемонстрировали чувствительность 77–80% и специфичность 65–69%, что указывает на их адекватную диагностическую точность при оценке вероятности рецидива ПРЩЖ. Таким образом, полученные пороги могут быть использованы в клинической практике для стратификации риска и определения необходимости более тщательного метаболического контроля.

Логистический регрессионный анализ подтвердил независимый характер влияния метаболических факторов. Индекс НОМА-IR показал наиболее выраженную связь с риском рецидива ПРЩЖ. Каждое увеличение показателя на 1 единицу ассоциировано с возрастанием шансов рецидива в 2,076 раза (p < 0,001). Прогностическая способность этого параметра оказалась высокой: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,775 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,660–0,891), что свидетельствует о хорошей дискриминации между пациентами с рецидивом ПРЩЖ и без него. Окружность талии – маркер висцерального ожирения – продемонстрировала четкую дозозависимую связь: при увеличении на каждый 1 см шансы рецидива возрастали на 7,9% (p < 0,001). Клинически значимое увеличение окружности талии на 10 см ассоциировано с более чем двукратным ростом риска (отношение шансов (OR) 2,13). Прогностическая ценность параметра подтверждена AUC = 0,774 (95% ДИ: 0,691–0,858). ИМТ также оказался значимым предиктором: увеличение этого параметра на 1 кг/м² повышало шансы рецидива ПРЩЖ на 16,3% (p < 0,001) при AUC = 0,746 (95% ДИ: 0,662–0,829). Критически важным фактором оказалась и длительность ожирения. Каждый дополнительный год ожирения увеличивал шансы рецидива ПРЩЖ на 13,5%, (p < 0,001). Данный показатель продемонстрировал наивысшую дискриминационную способность среди всех изученных метаболических параметров – AUC = 0,793 (95% ДИ: 0,678–0,907).

Влияние антропометрических и метаболических показателей на риск рецидивирования ВДРЩЖ

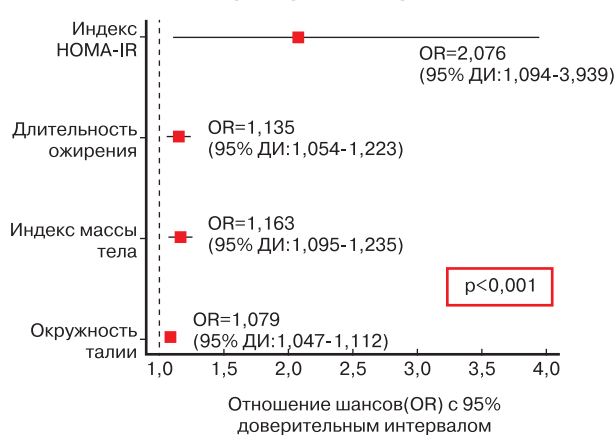


Рисунок 1. Влияние антропометрических и метаболических показателей на риск рецидивирования папиллярного рака щитовидной железы

Figure 1. Impact of anthropometric and metabolic parameters on the risk of papillary thyroid cancer recurrence

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Представленные данные свидетельствуют, что каждый из указанных параметров вносит самостоятельный вклад в риск неблагоприятного исхода, повышая значимость комплексной оценки метаболического статуса при ведении пациентов с ПРЩЖ (рис. 1).

Обсуждение

В настоящем исследовании установлена достоверная зависимость между выраженностью абдоминального ожирения, длительностью анамнеза ожирения, инсулинорезистентностью и риском рецидива ПРЩЖ. Пациенты с рецидивом характеризовались значительно более высоким индексом НОМА IR, ИМТ и более длительным анамнезом ожирения. Полученные данные указывают на то, что не только наличие ожирения, но также его выраженность и длительность оказывают значительное влияние на риск рецидива ПРЩЖ.

Большинство научных публикаций рассматривает влияние ожирения на частоту появления новых случаев ПРЩЖ: например, результаты крупного проспективного когортного исследования Sister Study показали, что риск развития заболевания существенно возрастает

тает при сочетании ожирения с метаболическими нарушениями (отношение рисков (HR) 2,13; 95% ДИ: 1,49–3,03) [6]. Результаты же нашего исследования подтверждают важность оценки метаболического статуса и для определения риска рецидива ПРЩЖ.

Инсулинорезистентность также продемонстрировала независимое влияние на риск развития рецидив ПРЩЖ. У пациентов с рецидивом НОМА-IR оказался почти в 1,6 раза выше, что отражает более выраженные нарушения углеводного обмена. Эти наблюдения согласуются с данными метаанализа Li L.R. et al., где было выявлено, что у пациентов с инсулинорезистентностью риск развития РЩЖ повышается в 1,59 раза [10]. Таким образом, инсулинорезистентность выступает потенциальным биологическим механизмом, способствующим прогрессированию ПРЩЖ и рецидивированию.

Результаты ROC-анализа позволили определить пороговые значения метаболических факторов, обладающие наибольшей прогностической значимостью для выявления риска рецидива ПРЩЖ: ИМТ $\geq 28,13$ кг/м², длительность ожирения ≥ 12 лет, НОМА-IR $\geq 3,90$ и окружность талии ≥ 90 см. Чувствительность этих порогов составила 77–80%, специфичность – 65–69%, что дает основания рассматривать их в качестве практических маркеров стратификации риска. Схожие выводы представлены в обзоре Wang X. et al.: избыток жировой ткани и метаболические нарушения ассоциировались с более агрессивным клиническим течением ПРЩЖ [4].

Частота ожирения в группе рецидива ПРЩЖ в нашем исследовании составила 74,0% по сравнению с 27,6% в группе ремиссии ($p < 0,001$). Это свидетельствует о почти трехкратном увеличении риска рецидива при наличии ожирения. Аналогично нарушения углеводного обмена (преддиабет и СД2) значительно чаще встречались у пациентов с рецидивом, подтверждая роль хронической гипергликемии и инсулинорезистентности в патогенезе рецидивирования опухоли. В то же время в некоторых публикациях, например Kim J.M. et al. (2022), отмечается, что ожирение влияет на агрессивность исходной опухоли, но не всегда ассоциировано с ее рецидивом [15]. Это подчеркивает ценность полученных нами данных как подтверждения прямой связи метаболических нарушений с повторным ростом опухоли.

Логистическая регрессия выявила, что каждый из метаболических показателей служит независимым предиктором рецидива: увеличение НОМА IR на единицу увеличивает риск в 2,076 раза, увеличение длительности ожирения на один год – в 1,135 раза, возрастание ИМТ на 1 кг/м² – в 1,163 раза, увеличение окружности талии на 1 см – в 1,079 раза. Эти количественные оценки согласуются с обзорными данными Li L.R. et al., которые установили, что метаболический синдром и инсулинорезистентность тесно связаны с развитием и агрессивностью РЩЖ [10].

В нашем исследовании среднее время до рецидива ПРЩЖ составило 8,9 (4,3–11,2) года, что согласуется

с данными литературы, где также описана возможность поздних рецидивов заболевания [7]. Ключевым отличием исследованной нами когорты является то, что все пациенты до и после операции имели абдоминальное ожирение – ключевой компонент метаболического синдрома. Это позволяет предположить, что персистирующее ожирение выступает не только фактором риска развития, но и мощным долгосрочным драйвером, поддерживающим риск рецидива ПРЩЖ в течение многих лет после лечения. Данное наблюдение находит биологическое объяснение в современных концепциях: хроническое состояние, индуцированное ожирением, которое включает инсулинорезистентность, системное воспаление низкой степени и дисрегуляцию адипокинов, создает персистирующее микроокружение, способствующее выживанию и прогрессии потенциально оставшихся опухолевых клеток [10]. Таким образом, коррекция метаболических нарушений у пациентов с ПРЩЖ и ожирением может рассматриваться как важный компонент долгосрочного управления риском рецидива.

В обновленных клинических рекомендациях АТА по диагностике и лечению ПРЩЖ были идентифицированы дополнительные потенциальные факторы риска, включая избыточную массу тела и ожирение. Хотя в настоящее время эти параметры не включены в классификацию АТА как предикторы риска рецидива, они могут быть учтены при разработке будущих алгоритмов [8].

Заключение

Метаболические нарушения, включая абдоминальное ожирение, длительный анамнез избыточной массы тела и инсулинорезистентность, оказывают существенное влияние на риск рецидива ПРЩЖ. Полученные данные имеют важное практическое значение: определение пороговых значений ИМТ, окружности талии и индекса НОМА-IR дают возможность стратифицировать пациентов с ПРЩЖ по степени риска рецидива и разработать индивидуальные планы мониторинга, включающие более частый контроль метаболических параметров, а также своевременную коррекцию ожирения и инсулинорезистентности.

Ограничения исследования

К ограничениям проведенного исследования следует отнести ретроспективный дизайн, ограниченный объем лабораторных данных и отсутствие прямой оценки уровня адипокинов. Несмотря на это, полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что ожирение, длительность его наличия и сопутствующие метаболические нарушения не являются лишь фоновыми состояниями, а представляют собой активные факторы, влияющие на риск рецидива ПРЩЖ. Эти данные могут служить основой для включения оценки метаболического статуса в алгоритмы наблюдения и стратификации риска пациентов с ПРЩЖ.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Дифференцированный рак щитовидной железы. Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи», Ассоциация эндокринных хирургов, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи», некоммерческая организация «Ассоциация онкологических организаций Сибири и Дальнего Востока». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2024. ID: 329_2. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/329_2 (дата обращения – 10.04.2025). [Clinical guidelines. Differentiated thyroid cancer. Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Oncologists, Russian Society of Head and Neck Tumor Specialists, Association of Endocrine Surgeons, Russian Society of Clinical Oncology, Federation of Head and Neck Disease Specialists, Association of Oncology Organizations of Siberia and the Far East. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. ID: 329_2. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/329_2 (date of access – 10.04.2025) (In Russ.).]
2. Hu J, Yuan J, Mirshahidi S, Simental A, Lee SC, Yuan X. Thyroid carcinoma: Phenotypic features, underlying biology and potential relevance for targeting therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1950. <https://doi.org/10.3390/ijms22041950>
3. Лазарев А.Ф., Захарова И.М., Петрова В.Д. Факторы риска развития рака щитовидной железы. Российский онкологический журнал. 2021;26(4):129–144. [Lazarev AF, Zakharova IM, Petrova VD. Risk factors for the development of thyroid cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology.* 2021;26(4):129–144 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/onco105514>
4. Wang X, Yu Y, Ji Y, Ma Z, Tan J, Jia Q, et al. Clinical characteristics and therapeutic response of differentiated thyroid carcinoma with obesity and diabetes. *BMC Cancer.* 2023;23(1):1077. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11591-x>
5. International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory: Cancer today. World Health Organization. 2020. URL: <https://gco.iarc.fr/today/home> (date of access – 01.10.2025).
6. Pasqual E, O'Brien K, Rinaldi S, Sandler DP, Kitahara CM. Obesity, obesity-related metabolic conditions, and risk of thyroid cancer in women: Results from a prospective cohort study (Sister Study). *Lancet Reg Health Am.* 2023;23:100537. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100537>
7. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA, et al. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery.* 2013;154(6):1436–47. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.07.008>
8. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, Bischoff L, Bloom G, Brent GA, et al. 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2025;35(8):841–985. <https://doi.org/10.1177/10507256251363120>
9. Zhang X, Ha S, Lau HC, Yu J. Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Semin Cancer Biol.* 2023;92:16–27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.03.008>
10. Li LR, Song JL, Liu HQ, Chen C. Metabolic syndrome and thyroid cancer: risk, prognosis, and mechanism. *Discov Oncol.* 2023;14(1):23. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00599-7>
11. Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the obesity epidemic: After the sudden rise, is the upward trajectory beginning to flatten? *Curr Obes Rep.* 2023;12(4):514–27. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00527-y>
12. da Cunha Junior AD, Carrilho LAO, Nunes Filho PRS, Cantini L, Vidal L, Mendes MCS, et al. The role of metabolic inflammation and insulin resistance in obesity-associated carcinogenesis – a narrative review. *Onco.* 2025;5(4):47. <https://doi.org/10.3390/onco5040047>
13. Kounatidis D, Vallianou NG, Karampela I, Grivakou E, Dalamaga M. The intricate role of adipokines in cancer-related signaling and the tumor microenvironment: Insights for future research. *Semin Cancer Biol.* 2025;113:130–50. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.05.013>
14. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P, Doi SAR. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(30):3672–79. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.7419>
15. Kim JM. The clinical importance of overweight or obesity on tumor recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg.* 2022;11(1):35–41. <https://doi.org/10.21037/gs-21-695>

Рукопись получена 25.12.2025. Рецензия получена 10.03.2026. Принята к публикации 01.04.2026

Received 25.12.2025. Revision Received 10.03.2026. Accepted 01.04.2026

ВКЛАД АВТОРОВ

Ахметшина Л.А., Борискова М.Е., Дора С.В. – обзор публикаций по теме статьи, отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, написание текста.

Халимов Ю.Ш. – проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

Волкова А.Р., Лискер А.В., Панкова П.А., Волчков Г.В. – обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания.

Смирнов М.Д., Шарапова Е.А. – обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Lena A. Akhmetshina, Marina E. Boriskova, Svetlana V. Dora – review of publications on the topic of the article, selection, examination and treatment of patients, analysis and interpretation of data, writing the text.

Yuri Sh. Khalimov – verification of critical content, review of publications on the topic of the article, approval of the manuscript for publication.

Anna R. Volkova, Anna V. Lisker, Polina A. Pankova, Gleb V. Volchkov – review of publications on the topic of the article, verification of critical content.

Matvey D. Smirnov, Ekaterina A. Sharapova – review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, writing the text.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дора Светлана Владимировна ✉ – д.м.н., профессор, заместитель главного врача клиники по медицинской части, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. Адрес: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ORCID: 0000–0002–8249–6075; eLIBRARY.RU SPIN: 9845–0065; e-mail: doras2001@mail.ru

Ахметшина Лена Ахатовна – врач-эндокринолог, заведующий эндокринологическим отделением № 2. ORCID: 0009–0006–2451–9335; e-mail: doctor-akhmet@mail.ru

Борискова Марина Евгеньевна – д.м.н., профессор. ORCID: 0000–0002–0037–6222; eLIBRARY.RU SPIN: 9356–9922; e-mail: boriskovam@gmail.com

Халимов Юрий Шавкатович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, проректор по лечебной работе, заслуженный врач РФ, главный эндокринолог Министерства обороны РФ. ORCID: 0000–0002–7755–7275; eLIBRARY.RU SPIN: 7315–6746; e-mail: yushkha@gmail.com

Волкова Анна Ральфовна – д.м.н., профессор. ORCID: 0000–0002–5189–9365; eLIBRARY.RU SPIN: 4007–1288; e-mail: volkovaa@mail.ru

Лискер Анна Владимировна – к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением. ORCID: 0000–0003–4295–1202; eLIBRARY.RU SPIN: 3688–1505; e-mail: a.lisker@mail.ru

Панкова Полина Александровна – к.м.н., ассистент. ORCID: 0000–0002–6909–1858; eLIBRARY.RU SPIN: 7742–6501; e-mail: polpankova@gmail.com

Волчков Глеб Владимирович – ассистент. ORCID: /0009–0000–2814–1137; e-mail: spmuss@yandex.ru

Смирнов Матвей Дмитриевич – студент. ORCID: 0009–0000–9756–0378; e-mail: matveyismirn@rambler.ru

Шарапова Екатерина Александровна – студент. ORCID: /0009–0008–9352–524X; e-mail: vezenicheva19@mail.ru

AUTHORS INFO

Svetlana V. Dora ✉ – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy chief physician of the clinic for medical affairs, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Address: 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia. ORCID: 0000–0002–8249–6075; eLIBRARY.RU SPIN: 9845–0065; e-mail: doras2001@mail.ru

Lena A. Akhmetshina – endocrinologist, head of Department. ORCID: 0009–0006–2451–9335; e-mail: doctor-akhmet@mail.ru

Marina E. Boriskova – Dr. Sci. (Med.), professor. ORCID: 0000–0002–0037–6222; eLIBRARY.RU SPIN: 9356–9922; e-mail: boriskovam@gmail.com

Yuri Sh. Khalimov – Dr. Sci. (Med.), professor, head of Department, vice-rector for clinical work; Honored Doctor of the Russian Federation, chief endocrinologist of the Ministry of Defence of the Russian Federation. ORCID: 0000–0002–7755–7275; eLIBRARY.RU SPIN: 7315–6746; e-mail: yushkha@gmail.com

Anna R. Volkova – MD, Dr. Sci. (Med.), professor. ORCID: 0000–0002–5189–9365; eLIBRARY.RU SPIN: 4007–1288; e-mail: volkovaa@mail.ru

Anna V. Lisker – Cand. Sci. (Med.), head of Department. ORCID: 0000–0003–4295–1202; eLIBRARY.RU SPIN: 3688–1505; e-mail: a.lisker@mail.ru

Polina A. Pankova – Cand. Sci. (Med.), assistant. ORCID: 0000–0002–6909–1858; eLIBRARY.RU SPIN: 7742–6501; e-mail: polpankova@gmail.com

Gleb V. Volchkov – assistant. ORCID: /0009–0000–2814–1137; e-mail: spmuss@yandex.ru

Matvey D. Smirnov – student. ORCID: 0009–0000–9756–0378; e-mail: matveyismirn@rambler.ru

Ekaterina A. Sharapova – student. ORCID: /0009–0008–9352–524X; e-mail: vezenicheva19@mail.ru



© Быков Ю.В., 2026



Эугликемический диабетический кетоацидоз: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении

Быков Ю.В.

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Эугликемический диабетический кетоацидоз (ЭДКА) представляет собой особую форму диабетического кетоацидоза, характеризующуюся выраженным метаболическим ацидозом при нормогликемии. Рост частоты ЭДКА связан с широким применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. В обзоре обобщены современные данные о патогенезе, факторах риска, диагностических критериях и принципах терапии ЭДКА. Подчеркнута необходимость раннего распознавания и своевременной коррекции нарушений водно-электролитного баланса для предупреждения осложнений. Особое внимание уделено клиническим особенностям течения ЭДКА у пациентов, получающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, и вопросам профилактики рецидивов. Систематизация имеющихся знаний позволяет повысить настороженность врачей и оптимизировать ведение пациентов с этим осложнением сахарного диабета.

Ключевые слова: эугликемический диабетический кетоацидоз, сахарный диабет, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, метаболический ацидоз, кетонемия, инсулинотерапия, электролитные нарушения

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.



Для цитирования: Быков Ю.В. Эугликемический диабетический кетоацидоз: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):31–38.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-04>

Euglycemic diabetic ketoacidosis: Current understanding of pathogenesis, diagnosis, and treatment

Yuri V. Bykov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Euglycemic diabetic ketoacidosis (EDKA) is a distinct form of diabetic ketoacidosis characterized by severe metabolic acidosis in the presence of normal blood glucose levels. The increasing incidence of EDKA is associated with the widespread use of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors. This review summarizes current data on the pathogenesis, risk factors, diagnostic criteria, and therapeutic approaches to EDKA. Emphasis is placed on the importance of early recognition and timely correction of water–electrolyte imbalance to prevent complications. Special attention is given to the clinical features of EDKA in patients receiving SGLT2 inhibitors and to strategies for preventing recurrence. Systematization of existing knowledge may improve clinicians' awareness and optimize the management of patients with this potentially life-threatening complication of diabetes mellitus.

Key words: euglycemic diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, metabolic acidosis, ketonemia, insulin therapy, electrolyte disturbances

The author declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Bykov Yu.V. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Current understanding of pathogenesis, diagnosis, and treatment. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):31–38.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-04>

Введение

Сахарный диабет (СД) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современного здравоохранения. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в 2019 г. распространенность заболевания достигла 9,3% (463 млн человек) и, по прогнозам, к 2030 г. вырастет до 10,2% (578 млн человек) [1–4]. Несмотря на совершенствование методов терапии, острые де-

компенсации углеводного обмена продолжают представлять серьезную угрозу жизни пациентов. Одним из наиболее тяжелых таких осложнений является диабетический кетоацидоз (ДКА) – метаболический криз, обусловленный выраженным дефицитом инсулина и избытком контринсулярных гормонов [3, 5, 6].

Классическая форма ДКА ассоциируется с гипергликемией (глюкоза >11,1 ммоль/л), метаболическим ацидозом с увеличенной анионной разницей (бикар-

бонат <18 мЭкв/л, рН $<7,3$) и наличием кетонемии или кетонурии [2, 5, 6]. При этом в последние десятилетия описан и другой, менее очевидный вариант ДКА – эугликемический (ЭДКА), при котором тяжелое нарушение кислотно-основного состояния (КОС) развивается на фоне нормального либо лишь умеренно повышенного уровня глюкозы [7–9]. Впервые это состояние было упомянуто в 1973 г. [2] и в настоящее время рассматривается как самостоятельный клинический синдром, наблюдаемый при обоих типах СД и характеризующийся эугликемией ($<11,1$ ммоль/л), выраженным ацидозом (рН $<7,3$, $\text{HCO}_3^- <18$ мЭкв/л) и повышенным уровнем кетоновых тел [8, 10–12].

Если ранее ЭДКА рассматривался как редкое состояние, то в последние годы число сообщений о нем увеличилось, что связано как с более широкой диагностической настороженностью, так и с совокупностью клинических и метаболических триггеров, включая применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) при наличии предрасполагающих факторов [8, 13–19]. По современным наблюдениям, на долю ЭДКА приходится 2,6–7% всех госпитализаций по поводу кетоацидоза [8, 14–19]. Это осложнение может возникать как у пациентов с СД 1 типа (СД1), так и при СД 2 типа (СД2), особенно в условиях дефицита углеводов, голодания, беременности или инфекционного процесса [8, 9, 20, 21].

Главное коварство ЭДКА состоит в его диагностической «маскировке». Отсутствие выраженной гипергликемии создает иллюзию метаболической стабильности, тогда как внутриклеточный энергетический дефицит, кетонемия и ацидоз прогрессируют. Это приводит к поздней диагностике, ошибочной тактике регидратации и повышению риска осложнений [2, 8]. **Цель настоящего обзора** – обобщить и систематизировать современные представления о патогенезе, клинических особенностях, диагностике и ведении ЭДКА, подчеркнув факторы, способствующие его развитию, и подходы к профилактике повторных эпизодов.

Факторы риска ЭДКА

Развитие ЭДКА является многофакторным процессом и, как правило, обусловлено сочетанием относительного дефицита инсулина, активации контринсулярных гормонов и состояний, сопровождающихся дефицитом углеводов или повышенной метаболической нагрузкой [2]. Прием иНГЛТ-2 (например, канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина и эртуглифлозина) способен индуцировать ЭДКА независимо от длительности терапии [3, 12, 14–19].

Основой патогенеза ЭДКА служат относительный дефицит инсулина и активация кетогенеза [16]. При этом риск развития этого состояния выше у пациентов с исходным снижением функционального резерва β -клеток поджелудочной железы, что может указывать на латентный аутоиммунный процесс и предрасположенность к манифестации СД1 [8, 17]. Согласно

данным метаанализов и клинических исследований, применение иНГЛТ-2 ассоциируется с увеличением частоты ДКА по сравнению с контрольными группами, преимущественно в клинических ситуациях, которые сопровождаются относительным дефицитом инсулина и ограничением поступления углеводов [8, 18, 19]. У больных СД1 частота ЭДКА выше, чем при СД2, однако и в последнем случае частота осложнения возрастает – от 0,16 до 0,76 случая на 1000 пациенто-лет [8]. Этот диапазон указывает не только на редкость явления, но и на то, что в популяции пациентов, получающих терапию иНГЛТ-2, каждый случай имеет высокий клинический вес. Важно подчеркнуть, что развитие ЭДКА при применении лекарственных средств этой группы не является побочным эффектом в прямом смысле слова: оно отражает физиологический сдвиг в энергетическом метаболизме, при котором усиленное выведение глюкозы с мочой имитирует состояние «внутреннего голодания» и провоцирует липолиз с накоплением кетоновых тел. Это делает препарат метаболически «двуликим»: с одной стороны, он одновременно улучшает гликемический контроль, с другой создает предпосылки для кетоза. Такая двойственность и объясняет высокий риск осложнения при воздействии дополнительных стрессовых факторов.

Помимо лекарственных препаратов, развитию ЭДКА способствуют состояния, усиливающие кетогенез при относительной сохранности гликемии: острые инфекции, сепсис, хирургические вмешательства, выраженный стресс, травмы, инсульты, а также алкоголизация и дефицит углеводов в рационе [8, 10, 12, 16, 20]. У беременных физиологическое повышение энергетических потребностей и относительный дефицит инсулина делают метаболизм особенно уязвимым: кетоз возникает быстрее, чем у небеременных, и протекает тяжелее [21]. Аналогичные механизмы могут запускаться и при длительных физических нагрузках, особенно у пациентов с СД2, применяющих иНГЛТ-2 [9].

Отдельного внимания заслуживает ошибочная модификация инсулинотерапии. Снижение доз инсулина пациентом «по самочувствию» или временное прекращение его введения создает ситуацию относительного инсулинового дефицита при нормальном уровне глюкозы, что и запускает патологический кетогенез [2, 7].

Патогенез и метаболическая база ЭДКА

Патофизиология ЭДКА основывается на относительном дефиците инсулина при повышенном уровне контринсулярных гормонов – глюкагона, кортизола, катехоламинов и гормона роста [5, 6, 9]. ЭДКА развивается как следствие многофакторного метаболического дисбаланса, в основе которого лежит относительный дефицит инсулина в сочетании с активацией контринсулярных механизмов, в то время как отдельные внешние воздействия лишь модулируют выраженность этих нарушений. Такой гормональный дисбаланс усиливает глюконеогенез и липолиз,

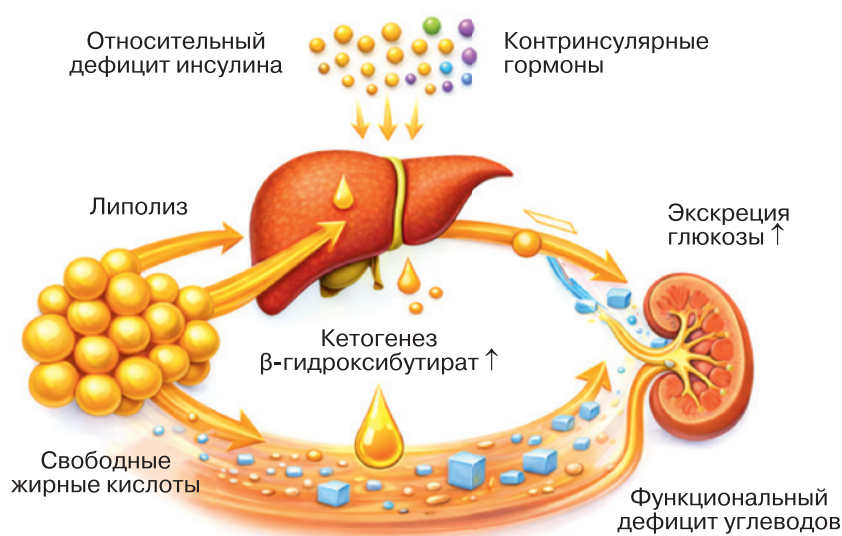


Рисунок 1. Патогенез эугликемического диабетического кетоацидоза. Адаптировано из [9]
Figure 1. Pathogenesis of euglycemic diabetic ketoacidosis. Adapted from [9]

однако из-за сохраненной или частичной инсулиновой активности гликемия не достигает высоких значений. В результате происходит энергетическое смещение метаболизма от углеводного обмена к жировому, сопровождающееся накоплением кетоновых тел и развитием ацидоза [2, 9, 22]. Препараты группы иНГЛТ-2 усиливают этот метаболический сдвиг несколькими путями: 1) повышая экскрецию глюкозы с мочой и создавая состояние функционального «углеводного голодания»; 2) вызывая гиповолемию и осмотический диурез, что активирует секрецию глюкагона, стимулирует липолиз и кетогенез; 3) повышая реабсорбцию кетоновых тел в почках и их концентрацию в крови [8, 13, 22]. В итоге формируется ситуация, когда энергетическая система смещается в сторону жирового субстрата при нормальной гликемии – метаболический профиль, типичный для ЭДКА (рис. 1). При этом происходят накопление ацетил-коэнзима А, нарушение баланса НАД /НАДН и усиление образования β-гидроксибутирата – основного носителя «кетонной энергии» в условиях дефицита углеводов [8, 9].

Отдельную роль играет снижение уровня инсулина в портальном кровотоке. Даже умеренное падение его концентрации уменьшает торможение липолиза и усиливает приток свободных жирных кислот в печень, где они превращаются в кетоновые тела. Глюконеогенез при этом остается ограниченным, что объясняет отсутствие гипергликемии, несмотря на выраженный ацидоз. Таким образом, патогенез ЭДКА можно рассматривать как разъединение двух ветвей инсулинового контроля – глюкозного и липидного. Уровень инсулина оказывается достаточным для удержания гликемии в пределах нормы, но недостаточным, чтобы подавить кетогенез. Это частичное несоответствие определяет клиническую коварность синдрома: нормальные цифры глюкозы не исключают тяжелого ацидоза, а сам

ЭДКА следует рассматривать не как атипичную форму ДКА, но как закономерный результат энергетического дисбаланса при сочетании углеводного дефицита, гиперглюкагонемии и активации жирового обмена.

Клиническая картина ЭДКА

ЭДКА проявляется типичными признаками кетоацидоза, но без выраженной гипергликемии, что часто вводит клиницистов в заблуждение и задерживает постановку диагноза [8, 22]. Отсутствие симптомов, таких как полиурия и полидипсия, делает картину стертой и неспецифичной. На первый план выходят жалобы больных на тошноту, рвоту, боли в животе, общую слабость, мышечную усталость и головную боль [8, 23]. У ряда пациентов отмечаются боли в грудной клетке, ощущение нехватки воздуха, сонливость или угнетение сознания, особенно при выраженном ацидозе. При физикальном осмотре характерны признаки дегидратации: сухость слизистых, сниженный тургор кожи, тахикардия, артериальная гипотензия; нередко наблюдается дыхание Куссмауля как компенсаторная реакция на метаболический ацидоз [2, 8].

В отличие от классического ДКА, течение ЭДКА развивается постепенно, на протяжении нескольких часов или дней, без типичного нарастания гликемии. Именно этот парадокс (выраженная кетонемия при нормальном уровне глюкозы) является основной диагностической ловушкой, из-за которой ЭДКА часто распознается на этапе тяжелой декомпенсации. Наибольшие трудности возникают у пациентов с СД2, получающих терапию иНГЛТ-2. У них клиническая симптоматика нередко минимальна, что создает иллюзию благополучия при скрытом метаболическом кризе [2, 24]. Поэтому клиническая настороженность и своевременная оценка КОС у таких больных имеют

решающее значение. Практически любое сочетание тошноты, рвоты и слабости у пациента с СД, особенно на фоне приема иНГЛТ-2 или ограниченного потребления углеводов, требует исключения ЭДКА даже в случае нормальной гликемии.

Диагностика ЭДКА

Диагностика ЭДКА опирается на сочетание метаболического ацидоза и выраженной кетонемии при умеренной гипергликемии, поэтому основная задача для врачей в данной ситуации – отталкиваться от показателей КОС, а не глюкозы плазмы [25, 26].

Практическая диагностика ЭДКА строится на выявлении метаболического ацидоза ($\text{pH} < 7,3$, $\text{HCO}_3^- < 18$ мЭкв/л) при уровне глюкозы крови, как правило, $< 13,9$ ммоль/л, в сочетании с кетонемией. Уровень β -гидроксibuтирата в крови служит ключевым диагностическим критерием ЭДКА: его значения > 3 ммоль/л обладают высокой диагностической значимостью и превосходят по информативности исследование кетоновых тел в моче при динамическом наблюдении.

Оценка кетонурии может использоваться как дополнительный метод диагностики, однако ее результаты требуют осторожной интерпретации, поскольку на фоне терапии иНГЛТ-2 степень кетоза может быть недооценена вследствие особенностей почечной обработки кетоновых тел. В таких клинических ситуациях концентрация β -гидроксibuтирата в крови имеет решающее значение для подтверждения диагноза.

Базовый объем первичных исследований включает определение глюкозы, электролитов, креатинина, азота мочевины, кальция и магния, кетоновых тел в сыворотке и моче, а также анализ газов крови (артериальных или венозных). По клиническим показаниям дополнительно оценивают уровень лактата, выполняют электрокардиографию (ЭКГ) и рентгенографию грудной

клетки, что необходимо не только для верификации ЭДКА, но также для оценки тяжести и выбора стартовой тактики коррекции этого состояния (регидратация, препараты калия).

Дальнейшее наблюдение предполагает регулярную оценку гликемии, электролитов и КОС с целью своевременной коррекции инфузионной и инсулинотерапии и предотвращения гипокалиемии в процессе лечения. У пациента с СД, особенно на фоне терапии иНГЛТ-2 или дефицита углеводов, появление симптомов недомогания, тошноты, рвоты или общей слабости требует определения газов крови и β -гидроксibuтирата. Наличие метаболического ацидоза в сочетании с кетонемией в такой клинической ситуации следует рассматривать как ЭДКА до исключения альтернативных причин.

Дифференциальная диагностика

ЭДКА относится к диагнозам исключения, поскольку сопровождается эугликемией и может имитировать ряд других метаболических нарушений [25]. В первую очередь необходимо исключить состояния, протекающие с метаболическим ацидозом и увеличенной анионной разницей: лактоацидоз, алкогольный и голодный кетоацидоз, острое повреждение почек, а также отравления метанолом, этиленгликолем или салицилатами [9]. Дополнительное обследование включает определение уровня лактата, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, прокальцитонина, при необходимости посев крови и мочи для исключения сепсиса. В спорных случаях выполняют инструментальные исследования (рентгенографию грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование или компьютерной томографию органов брюшной полости) [2]. Сравнение основных состояний, требующих дифференциации с ЭДКА, представлено в *таблице 1*.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся метаболическим ацидозом [2]
Table 1. Differential Diagnosis of Conditions Associated with Metabolic Acidosis [2]

Признак / параметр	ЭДКА	Алкогольный кетоацидоз	Голодный кетоацидоз	Лактоацидоз	Отравление метанолом/этиленгликолем
Уровень глюкозы	Нормальный или слегка повышен ($< 13,9$ ммоль/л)	Нормальный или снижен	Низкий или нормальный	Часто повышен	Переменный
Кетоновые тела (β -гидроксibuтират)	Выраженно повышены (> 3 ммоль/л)	Повышены, но меньше, чем при ЭДКА	Умеренно повышены	Отсутствуют	Отсутствуют
Лактат	Нормальный или умеренно повышен	Умеренно повышен	Нормальный	Резко повышен (> 5 ммоль/л)	Повышен вторично
Анионная разница	Увеличена (> 12 ммоль/л)	Увеличена	Увеличена	Увеличена	Резко увеличена (> 20 ммоль/л)
Особенности анамнеза	СД, прием иНГЛТ-2, беременность, голодание	Злоупотребление алкоголем, рвота, дефицит питания	Длительное голодание, анорексия	Гипоксия, сепсис, шок, прием метформина	Прием токсических спиртов, антифриз
Основные маркеры	Кетонемия при нормогликемии	Кетонемия + гиполактатемия	Кетонемия без гликемии	Гиперлактатемия	Повышенный осмолярный зазор

Примечание: иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СД – сахарный диабет; ЭДКА – эугликемический диабетический кетоацидоз.

Интенсивная терапия ЭДКА

Лечение ЭДКА направлено на коррекцию метаболического ацидоза, восполнение объема циркулирующей крови, нормализацию электролитного баланса и подавление кетогенеза при помощи инсулина [16]. Пациенты, как правило, нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии для постоянного мониторинга гемодинамических параметров, КОС и электролитов, а также для контроля инфузионной терапии и доз инсулина [7].

Инфузионная терапия

Коррекция объема жидкости — первоочередная задача при ЭДКА, так как гиповолемия и гипоперфузия тканей усиливают кетогенез и усугубляют ацидоз [2, 8]. Основная цель инфузионной терапии — восстановление циркулирующего объема, улучшение тканевой перфузии и ускорение выведения кетоновых тел. В начале лечения предпочтительно введение 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 15–20 мл/кг в течение первых 1–2 ч (в среднем 1–1,5 л), после чего скорость уменьшают до 250–500 мл/ч в зависимости от уровня натрия и общего дефицита жидкости. Если скорректированный уровень натрия низкий, продолжают использовать изотонический раствор, при нормальном или повышенном его уровне переходят на 0,45% раствор [2]. Скорректированную концентрацию натрия рассчитывают по формуле: $Na^+_{\text{испр}} = Na^+_{\text{изм}} + 1,6 \times [(глюкоза, \text{ ммоль/л} - 5,5) / 5,5]$.

Общий дефицит жидкости, как правило, составляет 6–8 л и восполняется в течение 24–36 ч.

Ключевое отличие ЭДКА от классического ДКА заключается в том, что уровень глюкозы у таких пациентов часто близок к норме или умеренно повышен, поэтому добавление глюкозосодержащих растворов необходимо проводить уже на ранних этапах терапии, не дожидаясь падения концентрации глюкозы крови [7, 9, 27]. Это позволяет безопасно продолжить введение инсулина, подавить кетогенез и предотвратить гипогликемию. Обычно применяют 5% раствор глюкозы со скоростью 100–150 мл/ч, а при угрозе гипогликемии — 10% раствор [27]. Такой подход обеспечивает мягкую коррекцию энергетического дисбаланса и способствует более быстрому закрытию анионной разницы.

В процессе регидратации важно избегать чрезмерно агрессивных инфузий, чтобы не спровоцировать отек головного мозга (ОГМ), особенно у пожилых пациентов, беременных и больных с острым повреждением почек [28]. Контроль диуреза, осмолярности плазмы и динамики электролитов обязателен с первых часов терапии. Оптимальная скорость коррекции гиповолемии определяется не только показателями гемодинамики, но и степенью ацидоза. При тяжелой ацидемии регидратация должна быть более интенсивной, поскольку именно гипоперфузия поддерживает патологический кетоз [28].

Таким образом, адекватная инфузионная терапия при ЭДКА — это баланс между скоростью восполнения объема и предотвращением гипогликемии, где введение растворов, содержащих глюкозу, является не ошибкой, а условием успешного лечения.

Инсулиноterapia

Инсулин остается центральным элементом лечения ЭДКА, поскольку именно дефицит этого гормона запускает патологический кетогенез, однако тактика его введения требует большей осторожности, чем при классическом ДКА. Основная цель — не столько снижение гликемии, сколько подавление липолиза и кетогенеза, что достигается поддержанием стабильного уровня инсулина в плазме при одновременном введении глюкозы [7, 9]. Инсулин короткого или ультракороткого действия вводят внутривенно непрерывной инфузией в дозе 0,05–0,1 Ед./кг/ч без болюсного введения [2, 9]. Более низкая скорость (0,05 Ед./кг/ч) предпочтительна при нормальной или слегка повышенной гликемии, а также у пациентов с массой тела более 150 кг во избежание гипогликемии [2, 9].

Терапия проводится до нормализации КОС ($pH > 7,3$, $HCO_3^- > 18$ мЭкв/л) и купирования метаболических нарушений. После достижения метаболической компенсации внутривенное введение инсулина продолжают еще 1–2 ч параллельно с переходом на подкожные инъекции, чтобы предотвратить рикошетный кетоз [2]. В отличие от стандартного протокола ДКА, где основным ориентиром служит уровень глюкозы, при ЭДКА решающее значение имеет динамика кетонемии, уровня β -гидроксибутирата и КОС.

Для предупреждения гипогликемии инсулинотерапию обязательно сочетают с инфузией 5–10% раствора глюкозы, которую начинают с первых часов лечения [7, 9]. Ежечасный контроль гликемии позволяет регулировать скорость введения инсулина и концентрацию глюкозы в растворах, поддерживая ее уровень в диапазоне 8–10 ммоль/л, что считается оптимальным для безопасного прекращения кетоза [28].

Таким образом, эффективность лечения ЭДКА определяется не скоростью снижения гликемии, а ликвидацией кетонемии и нормализацией КОС. Этого можно достичь только при сочетании постоянной инсулиновой инфузии с ранним введением глюкозосодержащих растворов и регулярным лабораторным мониторингом.

Коррекция электролитного баланса

Интенсивная регидратация и инсулинотерапия при ЭДКА неизбежно приводят к внутриклеточному перемещению калия и риску выраженной гипокалиемии, которая может стать непосредственной причиной аритмий и остановки сердца [9]. Поэтому контроль

калия должен начинаться до введения инсулина и продолжаться каждые 2–4 ч на протяжении всего лечения. Если уровень этого электролита ниже 3,5 мЭкв/л, введение инсулина откладывают до восполнения дефицита калия; при концентрации 3,5–5,5 мЭкв/л добавляют 20–30 мЭкв калия на каждый литр инфузионного раствора; если K^+ превышает 5,5 мЭкв/л, восполнение временно прекращают и возобновляют при снижении показателя [2]. Такой подход дает возможность избежать резких колебаний электролитного равновесия и обеспечивает безопасное проведение инсулинотерапии.

Следует учитывать и вероятность гипофосфатемии, развивающейся на фоне инсулинотерапии и активации анаболических процессов. При уровне фосфора <1 мг/дл показано его восполнение, особенно у пациентов с дыхательной недостаточностью, сердечной недостаточностью или выраженным ацидозом. Одновременно с этим контролируют уровень магния, так как его дефицит усиливает потери калия и повышает риск аритмий.

Следовательно, коррекция электролитных нарушений при ЭДКА должна выполняться не шаблонно, а динамически с учетом изменений КОС, функции почек и гемодинамики. Именно своевременная стабилизация электролитов плазмы делает возможным безопасное продолжение инсулинотерапии и предотвращает осложнения, нередко более опасные, чем сам ацидоз.

Коррекция метаболического ацидоза

Показания к введению бикарбоната при ЭДКА ограничены и должны рассматриваться строго индивидуально. Хотя выраженная ацидемия усугубляет угнетение миокарда и нарушает сосудистый тонус, чрезмерно активное щелочное воздействие способно сместить внутриклеточный рН в кислую сторону и спровоцировать гипокалиемию, гипернатриемию и парадоксальное ухудшение тканевой перфузии [2, 8, 9]. Поэтому введение раствора бикарбоната показано лишь при рН $\leq 6,9$, когда существует непосредственная угроза жизни, и осуществляется под постоянным контролем газового состава крови. При рН 6,9–7,0 решение принимают индивидуально с учетом состояния гемодинамики и дыхательной функции; при рН $>7,0$ использование бикарбоната противопоказано, поскольку нормализация КОС должна достигаться за счет устранения первопричины ацидоза – кетогенеза [29].

После начала инфузионной и инсулинотерапии показатели КОС обычно улучшаются самостоятельно, а бикарбонат может использоваться только как временная мера для стабилизации состояния при крайне тяжелой ацидемии. Введение раствора производится медленно, с обязательным мониторингом уровня калия и повторным анализом газов крови каждые 1–2 ч [29]. Дополнительного эффекта от вве-

дения бикарбоната при рН выше 7,0 не показано: исследования демонстрируют, что он не ускоряет закрытие анионной разницы и не улучшает прогноз, а вот риск электролитных сдвигов при этом возрастает [2].

Таким образом, терапия метаболического ацидоза при ЭДКА не должна быть механическим «подщелачиванием». Ее цель – восстановление физиологического метаболического равновесия через подавление кетогенеза и нормализацию объема циркулирующей жидкости. Бикарбонат остается резервным средством, применяемым только при критической ацидемии, тогда как основные инструменты коррекции метаболического ацидоза – адекватная регидратация, инсулин и глюкоза, восстанавливающие баланс углеводно-жирового обмена.

Устранение провоцирующих факторов

Ключевым элементом успешного ведения ЭДКА является своевременное устранение причин, поддерживающих кетогенез. При подтвержденном диагнозе препараты группы иНГЛТ-2 должны быть немедленно отменены, так как их дальнейшее применение на фоне ацидоза усиливает экскрецию глюкозы и усугубляет энергетический дефицит [8]. Возобновление их приема допустимо лишь после полной стабилизации метаболического состояния, нормализации КОС и консультации эндокринолога. В дальнейшем решение о повторном назначении иНГЛТ-2 должно приниматься с учетом индивидуального риска рецидива ЭДКА, особенностей углеводного обмена, частоты эпизодов кетоза и сопутствующих заболеваний [30].

Помимо медикаментозных триггеров, необходимо скорректировать и физиологические факторы, способствующие кетозу: обеспечить адекватное поступление углеводов с пищей или инфузионными растворами, устранить обезвоживание, ликвидировать инфекцию или другой стрессовый стимул, скорректировать дозы инсулина при изменении режима питания [29]. При хирургических вмешательствах, острых инфекциях, лихорадочных состояниях и голодании рекомендуется временно приостанавливать применение иНГЛТ-2 до полного восстановления питания и стабилизации обмена веществ [8].

Образовательная работа с пациентом является не менее важной частью профилактики. Больной должен знать, что тошнота, рвота, общая слабость или одышка при нормальном уровне глюкозы могут быть проявлениями начинающегося кетоацидоза. При возникновении этих симптомов необходимо немедленно определить кетоны мочи экспресс-методом или обратиться за медицинской помощью. Обучение самоконтролю, регулярная оценка кетонемии при стрессовых ситуациях и корректировка доз инсулина существенно снижают риск повторных эпизодов ЭДКА [8].

Следовательно, исключение провоцирующих факторов – патогенетически обязательный этап терапии. Без устранения источника метаболического стресса любая медикаментозная коррекция состояния будет временной. Осознание врачом и пациентом этой взаимосвязи делает возможным не только успешное купирование текущего эпизода ЭДКА, но и предотвращение его рецидивов в будущем.

Осложнения и прогноз

Несвоевременная диагностика или неадекватная коррекция ЭДКА могут вызвать развитие тяжелых острых осложнений. Наиболее частые среди них – выраженное обезвоживание, гиповолемический шок, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия), резистентный метаболический ацидоз, нарушения сердечного ритма и дыхательная недостаточность [2]. В крайне тяжелых случаях возможно развитие ОГМ, комы, судорожного синдрома и полиорганной недостаточности [8]. Особую группу риска составляют беременные женщины, дети и пожилые пациенты. У беременных ЭДКА протекает стремительно даже при умеренном ацидозе из-за физиологической склонности к кетозу и ограниченных буферных резервов, а у детей чаще развиваются церебральные осложнения вследствие нестабильности водно-электролитного обмена [29].

Благоприятный исход возможен только при раннем распознавании и своевременной терапии ЭДКА, направленной на восполнение объема жидкости, подавление кетогенеза и коррекцию электролитных сдвигов. При правильном ведении пациентов нормализация метаболических показателей наступает в течение 24–48 ч, и, как правило, не оставляет стойких последствий [29]. Поздняя диагностика или ошибочная терапевтическая тактика (агрессивная регидратация без введения инсулина и глюкозы) приводит к повторным эпизодам ацидоза и в редких случаях – к летальному исходу [8].

Долгосрочные эффекты ЭДКА изучены недостаточно, однако предполагается, что перенесенный эпизод может отражать наличие более глубокого нарушения энергетического обмена, повышающего риск последующих декомпенсаций, особенно у пациентов с длительным стажем СД и недостаточной инсулиновой поддержкой. После стабилизации состояния важно пересмотреть схему антигипергликемической терапии, режим питания и физической активности, чтобы снизить вероятность повторных эпизодов ЭДКА [29, 30].

Прогноз при ЭДКА в целом благоприятный, если лечение начато вовремя. Ключевое значение имеют настороженность врача и умение распознать это состояние в отсутствие типичной гипергликемии. Обучение пациентов и медицинского персонала распознаванию ранних признаков кетоза, регулярный контроль КОС и адекватная коррекция терапии при

стрессовых ситуациях позволяют практически полностью предотвратить летальные исходы и рецидивы ЭДКА.

Заключение

ЭДКА представляет собой особую клинико-метаболическую форму ДКА, при которой выраженные нарушения КОС и энергетического обмена развиваются при отсутствии значимой гипергликемии. Данное состояние следует рассматривать как многофакторный клинический синдром, формирующийся при сочетании относительного дефицита инсулина, активации контринсулярных гормональных механизмов и метаболического стресса. В этих условиях отдельные экзогенные и терапевтические воздействия способны модифицировать выраженность нарушений и способствовать реализации кетогенеза.

В последние годы рост числа наблюдений ЭДКА обусловлен как повышением клинической распространенности, так и расширением спектра факторов риска. Применение ИНГЛТ-2 в этом контексте рассматривается как клинически значимый, но не автономный фактор, повышающий вероятность развития ЭДКА преимущественно при наличии предрасполагающих условий. К таким условиям относятся дефицит углеводов, снижение или отмена инсулинотерапии, острые инфекционные и воспалительные процессы, хирургические вмешательства, беременность и иные состояния, сопровождающиеся повышенной метаболической нагрузкой.

Отсутствие выраженной гипергликемии при ЭДКА существенно осложняет своевременную диагностику и может обуславливать задержку начала адекватной терапии. В связи с этим решающее значение имеет оценка КОС и уровня кетонемии у пациентов с СД при появлении неспецифических симптомов метаболической декомпенсации, независимо от показателей гликемии. Ранняя верификация диагноза дает возможность своевременно начать регидратацию, инсулинотерапию с одновременным введением глюкозы и коррекцию электролитных нарушений, что определяет благоприятный исход заболевания.

Оптимальное ведение пациентов с ЭДКА требует комплексного подхода, включающего устранение провоцирующих факторов, пересмотр схем антигипергликемической терапии и обучение пациентов принципам самоконтроля в условиях метаболического стресса. Повышение информированности врачей о патогенетических особенностях, клинических проявлениях и диагностических критериях ЭДКА способствует снижению риска поздней диагностики, развитию осложнений и рецидивов данного состояния, а также улучшению прогноза у больных СД.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Кутакова Д.В., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. Сахарный диабет. 2025;28(1):4–17. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Kutakova DV, Mokrysheva NG. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in the Russian Federation in the context of the strategic goals of the World Health Organization. *Sakharnyi diabet = Diabetes Mellitus*. 2025;28(1):4–17 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM13292>
2. Dagdeviren M, Akkan T, Ertugrul DT. Re-emergence of a forgotten diabetes complication: Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Turk J Emerg Med*. 2024;24(1):1–7. https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_110_23
3. Ветрова А.В., Хворостенко Н.В. Клинический случай эугликеического диабетического кетоацидоза на фоне длительного и бесконтрольного приема iSGLT2. Молодой ученый. 2024;(52):168–171. [Vetrova AV, Khvorostenko NV. A clinical case of euglycemic diabetic ketoacidosis associated with prolonged and uncontrolled use of iSGLT2 inhibitors. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2024;(52):168–171 (In Russ.).]
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
5. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. Забайкальский медицинский вестник. 2021;(2):85–95. [Bykov YuV. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: From pathophysiology to prevention. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021;(2):85–95 (In Russ.).] https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_85
6. Быков Ю.В. К вопросу о патофизиологии диабетического кетоацидоза: классические механизмы и новые гипотезы. Современные проблемы науки и образования. 2023;(5):105. [Bykov YuV. On the pathophysiology of diabetic ketoacidosis: classical mechanisms and new hypotheses. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2023;(5):105 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17513/spno.33009>
7. Cardona Z, Friedman JG, Kamal N, Oakes DJ, Wallia A, Aleppo G, et al. Developing a protocol for management of euglycemic diabetic ketoacidosis. *Curr Diab Rep*. 2025;25(1):48. <https://doi.org/10.1007/s11892-025-01604-3>
8. Plewa MC, Bryant M, King-Thiele R. Euglycemic diabetic ketoacidosis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
9. Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, Singh A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World J Diabetes*. 2021;12(5):514–23. <https://doi.org/10.4239/wjdv12i5.514>
10. Салухов В.В., Галстян Г.Р., Ильинская Т.С. Практические аспекты инициации и применения ингибиторов SGLT2 в стационаре и на амбулаторном этапе. Сахарный диабет. 2022;25(3):275–287. [Salukhov VV, Galstyan GR, Ilyinskaya TS. Practical aspects of initiation and use of SGLT2 inhibitors in inpatient and outpatient settings. *Sakharnyi diabet = Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):275–287 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM12855>
11. Магруппов А.Х., Абдухалилов Н.Р., Алиева Б.Б., Жумабиев Р.Е., Онгарбаев Б.Т. Эугликемический диабетический кетоацидоз на фоне терапии ингибиторами SGLT2-рецепторов у пациентов онкохирургического профиля в раннем послеоперационном периоде: клинический случай. Онкология и радиология Казахстана. 2025;(1):90–94. [Magrupov AKh, Abdukhalilov NR, Alieva BB, Zhumabiev RE, Ongarbaev BT. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 receptor inhibitor therapy in oncological surgical patients in the early postoperative period: A clinical case. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstan = Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2025;(1):90–94 (In Russ.).] <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2025-1-75-424>
12. Стронгин Л.Г., Малышева Е.С., Сергеева Т.В., Тизяева С.А., Морозова Е.П. Случай эугликемического диабетического кетоацидоза, ассоциированного с применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. *Focus Эндокринология*. 2020;(1):60–65. [Strongin LG, Malysheva ES, Sergeeva TV, Tizyaeva SA, Morozova EP. A case of euglycemic diabetic ketoacidosis associated with the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Focus Endocrinologia = Focus Endocrinology*. 2020;(1):60–65 (In Russ.).] <https://doi.org/10.47407/ef2020.1.1.0008>
13. Yu X, Zhang S, Zhang L. Newer perspectives of mechanisms for euglycemic diabetic ketoacidosis. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:7074868. <https://doi.org/10.1155/2018/7074868>
14. Secinaro E, Ciavarella S, Rizzo G, Porreca E, Vitacolonna E. SGLT2-inhibitors and euglycemic diabetic ketoacidosis in COVID-19 pandemic era: A case report. *Acta Diabetol*. 2022;59(10):1391–94. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01909-9>
15. Катушкина Ю.А., Татаринцева З.Г., Космачева Е.Д. Случай тяжелого эугликемического кетоацидоза на фоне приема дапаглифлозина. *Терапия*. 2024;10(6):129–36. [Katushkina YuA, Tatarintseva ZG, Kosmacheva ED. A case of severe euglycemic ketoacidosis arising during dapagliflozin intake. *Therapy = Terapiya*. 2024;10(6):129–36 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.6.129-136>
16. Mehta AE, Zimmerman R. Classic diabetic ketoacidosis and the euglycemic variant: Something old, something new. *Cleve Clin J Med*. 2025;92(1):33–39. <https://doi.org/10.3949/ccjm.92a.24075>
17. Somagutta MR, Agadi K, Hange N, Jain MS, Batti E, Emuze BO, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A focused review of pathophysiology, risk factors, and triggers. *Cureus*. 2021;13(3):e13665. <https://doi.org/10.7759/cureus.13665>
18. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE trials. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2560–69. <https://doi.org/10.2337/dc18-1749>
19. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1619–27. <https://doi.org/10.1111/dom.14075>
20. Diabetes Care in the hospital: Standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Supplement_1):S321–34. <https://doi.org/10.2337/dc25-S016>
21. Eshkoli T, Barski L, Faingelernt Y, Jotkowitz A, Finkel-Oron A, Schwarzfuchs D. Diabetic ketoacidosis in pregnancy: Case series, pathophysiology, and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;269:41–46. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.12.011>
22. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med*. 2019;63:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.03.014>
23. Koceva A, Kravos Tramssek NA. From sweet to sour: SGLT-2-inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis. *J Pers Med*. 2024;14(7):665. <https://doi.org/10.3390/jpm14070665>
24. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(5):e003666. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2023-003666>
25. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med*. 2021;44:157–60. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.015>
26. Zughaib MT, Patel K, Leka M, Affas S. Self-induced euglycemic diabetic ketoacidosis: When to stop the drip. *Cureus*. 2022;14(1):e21768. <https://doi.org/10.7759/cureus.21768>
27. Wan Azman SS, Sukor N, Abu Shamsi MY, Ismail I, Kamaruddin NA. Case report: High-calorie glucose infusion and tight glycemic control in ameliorating refractory acidosis of empagliflozin-induced euglycemic diabetic ketoacidosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:867647. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.867647>
28. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):40. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1>
29. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic ketoacidosis. *Curr Diab Rep*. 2020;20(7):25. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01307-x>
30. Sampani E, Sarafidis P, Dimitriadis C, Kasimatis E, Daikidou D, Bantis K, et al. Severe euglycemic diabetic ketoacidosis of multifactorial etiology in a type 2 diabetic patient treated with empagliflozin: Case report and literature review. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):276. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01930-6>

Рукопись получена 21.10.2025. Рецензия получена 18.01.2026. Принята к публикации 20.02.2026.

Received: 21.10.2025. Revision Received: 18.01.2026. Accepted: 20.02.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Быков Юрий Витальевич — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО. Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия. Адрес: 355017, Российская Федерация, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. ORCID: 0000-0003-4705-3823; e-mail: yubukov@gmail.com

AUTHORS INFO

Yuri V. Bykov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. Address: 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4705-3823; e-mail: yubukov@gmail.com



© Яновская Е.А., Яновская М.Е., 2026



Диагностика доклинических стадий сахарного диабета 1 типа: современные подходы к скринингу на островковые антитела

Яновская Е.А.^{✉1}, Яновская М.Е.²

¹Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

²Областная клиническая больница, Ярославль, Россия

Цель работы – представить современные подходы к диагностике доклинических стадий сахарного диабета 1 типа (СД1) с использованием скрининга на островковые аутоантитела (АТ). Современная концепция предусматривает три стадии этого заболевания: стадия 1 характеризуется наличием ≥ 2 АТ при нормогликемии, стадия 2 – наличием ≥ 2 АТ с дисгликемией, стадия 3 – клинической манифестацией с гипергликемией. Традиционная диагностика СД1 при появлении клинических симптомов приводит к высокой частоте дебюта заболевания с диабетическим кетоацидозом (до 90% случаев), что ассоциировано с неблагоприятными долгосрочными исходами. Таким образом, представляется актуальным проведение ранней диагностики СД1 на доклинических стадиях. Скрининговые программы с участием родственников первой степени родства пациентов с СД1, лиц с другими аутоиммунными заболеваниями продемонстрировали снижение частоты диабетического кетоацидоза при манифестации на 90%, что может способствовать сохранению остаточной функции β -клеток и улучшению гликемического контроля в долгосрочном периоде. Внедрение программ ранней диагностики и наблюдения людей на доклинических стадиях СД1 являются ключевыми направлениями изменения траектории заболевания и улучшения прогноза пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, островковые аутоантитела, доклинические стадии, скрининг, диабетический кетоацидоз, β -клетки поджелудочной железы

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Яновская Е.А., Яновская М.Е. Диагностика доклинических стадий сахарного диабета 1 типа: современные подходы к скринингу на островковые антитела. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):39–47.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-05>



Diagnosis of preclinical stages of type 1 diabetes mellitus: Modern approaches to screening for islet antibodies

Elena A. Yanovskaya^{✉1}, Mariya E. Yanovskaya²

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

²Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

Objective: to present modern approaches to diagnosing presymptomatic stages of type 1 diabetes mellitus (T1DM) using islet autoantibody screening. T1DM is a chronic autoimmune disease characterized by progressive destruction of pancreatic β -cells, with a steadily increasing global prevalence. The current concept defines three stages of the disease: Stage 1 is characterized by the presence of ≥ 2 autoantibodies with normoglycemia; Stage 2 involves ≥ 2 autoantibodies with dysglycemia; Stage 3 represents clinical manifestation with hyperglycemia. Traditional diagnosis at the onset of clinical symptoms leads to a high rate of presentation with diabetic ketoacidosis (up to 90% of cases), which is associated with unfavorable long-term outcomes. Therefore, early diagnosis of T1DM at presymptomatic stages appears highly relevant. Screening programs involving first-degree relatives of T1DM patients and individuals with other autoimmune diseases have demonstrated a 90% reduction in diabetic ketoacidosis at disease onset, which may contribute to preserving residual β -cell function and improving long-term glycemic control. Implementation of early diagnostic and monitoring programs of individuals at presymptomatic stages of T1DM are key directions for changing the disease trajectory and improving patient prognosis.

Key words: type 1 diabetes mellitus, islet autoantibodies, preclinical stages, screening, diabetic ketoacidosis

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Yanovskaya EA, Yanovskaya ME. Diagnosis of preclinical stages of type 1 diabetes mellitus: Modern approaches to screening for islet antibodies. Focus Endocrinologia = ©FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):39–47. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-05>

Введение

Сахарный диабет 1 типа (СД1) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим разрушением инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной желе-

зы с участием иммунных механизмов, включающих В-лимфоциты, CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты [1]. Это приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности и развитию гипергликемии, требующей пожизненной заместительной инсулинотерапии [1]. Глобальная

распространенность СД1 существенно недооценена и продолжает расти. Согласно прогнозам, в течение следующих 20 лет число пациентов с этим заболеванием значительно увеличится – с 8,4 млн человек в 2021 г. до 13,5–17,4 млн к 2040 г. [2]. В России общее количество пациентов с СД1 составляет 349 338 человек, в том числе 288 020 взрослых и 61 318 детей (до 18 лет) [3].

Традиционно диагностика СД1 осуществляется лишь при появлении явных клинических симптомов гипергликемии – полиурии, полидипсии, потери массы тела и слабости, а также при развитии диабетического кетоацидоза (ДКА), представляющего серьезную угрозу жизни пациента. Согласно отечественным данным, манифестация заболевания в состоянии кетоза или ДКА при спорадической форме СД1 происходит в 90,3%, а при семейной форме СД1 – в 74% случаев ($p < 0,001$) [4]. Международные данные показывают, что этот показатель может варьировать в пределах 20–80% в зависимости от региона и доступности медицинской помощи [5]. Помимо острых последствий, наличие ДКА в дебюте заболевания ассоциировано с неблагоприятным долгосрочным прогнозом, включая стойкое нарушение гликемического контроля, повышенный риск рецидивирующих эпизодов кетоацидоза, а также развитие нейрокогнитивного дефицита [6–11]. По данным многоцентровых педиатрических регистров, ДКА в дебюте СД1 выступает независимым предиктором неудовлетворительных клинических исходов: у пациентов с его наличием при манифестации заболевания отмечаются достоверно более высокие значения гликированного гемоглобина (HbA1c) – на 0,3–1% больше по сравнению с детьми, имеющими более легкие симптомы [10]. Кроме того, ДКА оказывает негативное влияние на остаточную функцию β -клеток: у детей с ДКА в дебюте клинических проявлений заболевания уровень С-пептида был значимо ниже через 1 мес. ($p = 0,004$, что свидетельствует о 34% более низкой остаточной функции β -клеток) и через 12 мес. после постановки диагноза ($p = 0,0003$, оценка log С-пептида $-0,71$, что свидетельствует о 51% более низкой остаточной функции β -клеток) [12]. В свою очередь, остаточная функция β -клеток во многом определяет течение заболевания: у людей с более высоким

содержанием С-пептида наблюдалось меньше эпизодов тяжелой гипогликемии, случаев ретинопатии и альбуминурии, при этом большему количеству таких пациентов удалось достичь уровня HbA1c $< 7,5\%$ [13, 14].

Благодаря появлению ранней диагностики СД1 с использованием определения островковых аутоантител (АТ) и гликемии, а также последующему наблюдению и обучению людей на доклинических стадиях, появилась возможность снизить частоту развития ДКА при клинической манифестации заболевания, что, в свою очередь, способствует улучшению метаболических показателей и качества жизни пациентов в отдаленном периоде [1, 15, 16].

Стадии сахарного диабета 1 типа

Последние два десятилетия ознаменовались фундаментальным изменением парадигмы в понимании патогенеза и диагностики СД1. В масштабных проспективных исследованиях было продемонстрировано, что аутоиммунный процесс, приводящий к деструкции β -клеток, начинается задолго до появления клинических симптомов – зачастую за месяцы и годы до манифестации заболевания [17]. В настоящее время принята концепция трех стадий СД1, которые характеризуются наличием АТ к антигенам β -клеток поджелудочной железы, изменениями гликемии и наличием симптомов (рис. 1) [1, 16, 17].

Стадия 1 знаменует начало аутоиммунного процесса и характеризуется наличием двух или более АТ при сохранении нормогликемии. На этой стадии отсутствуют клинические симптомы заболевания, и инсулинотерапия не требуется [1].

Стадия 2 характеризуется наличием ≥ 2 АТ в сочетании с дисгликемией – начальными нарушениями углеводного обмена, возникающими в результате прогрессирующего повреждения β -клеток. Согласно критериям, приведенным в клинических рекомендациях Минздрава России «Сахарный диабет 1 типа у детей», дисгликемия определяется при уровне глюкозы плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л, уровне глюкозы через 2 ч при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) 7,8–11,0 ммоль/л, уровне HbA1c

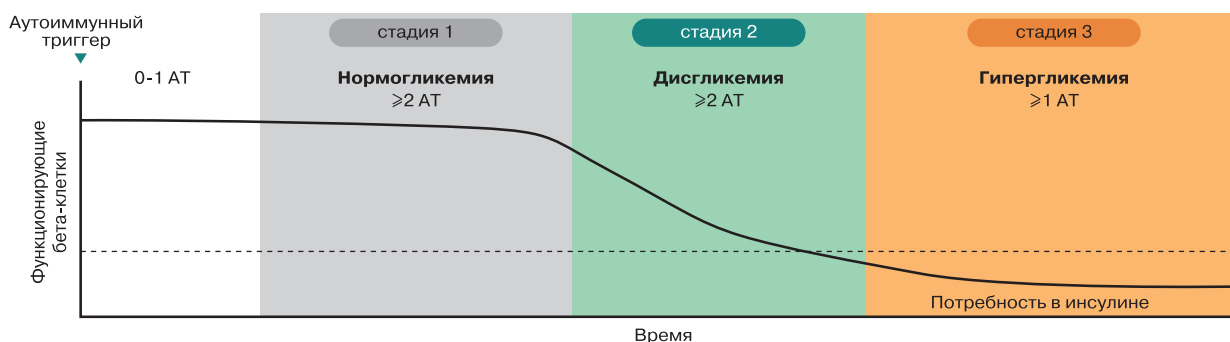


Рисунок 1. Три стадии сахарного диабета 1 типа. Адаптировано из Insel RA, et al. Diabetes Care. 2015;38(10):1964–1974

Figure 1. Three stages of T1DM. Adapted from Insel RA, et al. Diabetes Care. 2015;38(10):1964–1974

5,7–6,4% (39–48 ммоль/моль) или увеличении уровня HbA1c на $\geq 10\%$. На этой стадии клинические симптомы также отсутствуют [1].

Стадия 3 сопровождается гипергликемией, соответствующей диагностическим критериям диабета: уровень глюкозы плазмы при случайном определении или через 2 ч при проведении ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л, уровень HbA1c $\geq 6,5\%$, уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л. Заболевание может сопровождаться классическими симптомами гипергликемии (полиурией, полидипсией, потерей веса) и развитием ДКА. На этой стадии требуется инсулинотерапия [1].

Методы определения островковых антител

АТ к островковым клеткам – ключевые биомаркеры для выявления и мониторинга доклинических стадий СД1. Хотя их точная роль в патогенезе заболевания остается неясной, они служат надежным индикатором аутоиммунного процесса, направленного против антигенов β -клеток поджелудочной железы [17]. В настоящее время клинически доступны 5 основных типов биохимических АТ к островковым клеткам.

АТ к инсулину (IAA) часто являются первыми антителами у детей младшего возраста. Их появление более характерно для детей младше 2 лет, а частота выявления снижается с возрастом. У детей, у которых сероконверсия происходит в раннем возрасте (до 2 лет) и одновременно выявляются IAA и АТ к тирозинфосфатазе (IA-2A), отмечается наиболее высокий риск быстрого прогрессирования заболевания до клинической стадии СД1. Важно отметить, что IAA не информативны у пациентов, получающих инсулинотерапию, так как у них часто вырабатываются антитела в ответ на введение экзогенного инсулина [18].

АТ к глутаматдекарбоксилазе (GADA) являются наиболее распространенными антителами у взрослых и подростков (встречаются у 75–81% взрослых и 78% детей с СД1). У детей GADA нередко становятся первыми выявляемыми АТ в возрасте до 15 лет. У взрослых пациентов дебют 3 стадии СД1 наиболее часто ассоциирован именно с наличием GADA. Наличие GADA связано с более медленным прогрессированием заболевания по сравнению с другими типами антител и часто является единственным положительным антителом, особенно у взрослых пациентов [18].

АТ к тирозинфосфатазе (IA-2A) встречаются у 15–33% взрослых и 49% детей с СД1. Часто они сочетаются с АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8) и ассоциированы с более быстрым прогрессированием заболевания до клинической стадии СД1 [18].

АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8) обнаруживаются у 21–42% взрослых и 58% детей с СД1. Их наличие может повысить эффективность стратификации риска у пациентов с другими положительными АТ [18].

Дополнительно используются **АТ к островковым клеткам (ICA)**, определяемые методом непрямой иммунофлуоресценции на ткани островков подже-

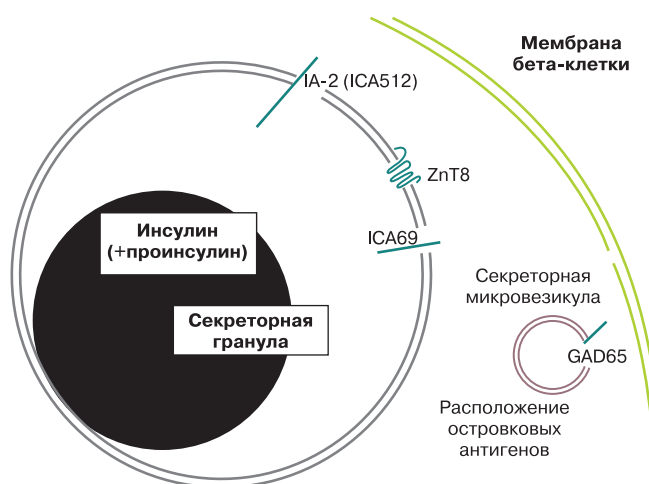


Рисунок 2. Островковые антигены. Адаптировано из Arvan P, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012 Aug;2(8):a007658. DOI: 10.1101/cshperspect.a007658

Figure 2. Islet antigens. Adapted from Arvan P, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012 Aug;2(8):a007658. DOI: 10.1101/cshperspect.a007658

лудочной железы. Хотя ICA не так часто измеряются вне исследовательских программ, их наличие может дополнительно улучшить оценку риска при наличии других биохимических АТ [18].

Распределение основных аутоантигенов сахарного диабета 1 типа в β -клетках поджелудочной железы представлено на рис. 2. Секреторная гранула содержит преимущественно инсулин (показан черным цветом). Мембрана секреторной гранулы является основным местом локализации трех дополнительных аутоантигенов β -клетки: ZnT8 – это многопроходный мембранный белок, IA2 – трансмембранный белок с обширными люминальным и цитозольным доменами, а ICA69 – трансмембранный белок, преимущественно располагающийся на люминальной стороне мембраны. GAD65 локализуется отдельно от этих аутоантигенов, преимущественно на цитозольной стороне мембраны секреторных микровезикул [19].

Современная диагностика аутоиммунного процесса при СД1 опирается на следующие методы: радиоиммунологический анализ (RBA), электрохемилюминесцентный анализ (ЭХЛ), иммуноферментный анализ (ИФА), системы иммунопреципитации люциферазы (LIPS), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА, CHLIA) и обнаружение антител методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и агглютинации (ADAP) [20, 21].

Радиоиммунный анализ (RBA) основан на использовании радиоактивно меченных антигенов, обнаруживаемых в комплексах антитело-антиген. Он обладает высокой чувствительностью и считается «золотым стандартом» для выявления островковых АТ. Однако данный метод имеет существенные ограничения, включая высокую стоимость проведения анализа и необходимость применения радиоактивных материалов, что требует специальных условий работы и утилизации. Кроме того, существуют более высокочувствительные,



Рисунок 3. Островковые антитела. Адаптировано из Phillip M, et al. *Diabetologia*. 2024 Sep;67(9):1731–1759. doi: 10.1007/s00125-024-06205-5
Figure 3. Islet antibodies. Adapted from Phillip M, et al. *Diabetologia*. 2024 Sep;67(9):1731–1759. doi: 10.1007/s00125-024-06205-5

специфичные методы, требующие меньшего забора крови [20–23].

Электрохемилюминесцентный анализ (ЭХЛ) — современный высокочувствительный и высокоспецифичный метод, позволяющий одновременно выявлять несколько видов островковых АТ. Он основан на электрохимической реакции за счет окисления люминофора на электроде. К преимуществам ЭХЛ относятся минимальные требования к объему крови и отсутствие работы с радиоактивными материалами, что делает его более безопасным и удобным для рутинной диагностики. Основными ограничениями данного метода являются необходимость использования специального оборудования и высокая стоимость расходных материалов [20, 21, 24].

Иммуноферментный анализ (ИФА) широко применяется в клинической практике благодаря доступности, невысокой стоимости и относительной простоте выполнения. К нему часто прибегают для первичного скрининга с последующим подтверждением результатов более специфичными методами, что помогает оптимизировать диагностику и снизить расходы при массовых обследованиях. Однако ИФА менее надежен для выявления IAA, требует большего количества крови и использования рекомбинантных белков [20, 24].

Иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА, СНЛА) представляет собой высокочувствительный метод лабораторной диагностики, базирующийся на связывании АТ из сыворотки пациента с антигенами, иммобилизованными на магнитных частицах. Данная технология обеспечивает высокую аналитическую чувствительность и воспроизводимость, отличается быстрой обработкой образцов, высокой пропускной способностью и отсутствием радиоактивных реагентов, что делает ее удобной в рутинной клинической практике. Основное ограничение метода — относительно высокая стоимость [20, 21, 24].

Реакция иммунопреципитации люциферазы (LIPS) — метод, основанный на осаждении иммунных комплексов с люциферазной меткой, который обеспечивает высокую скорость анализа, хорошую чувствительность и экономичное использование биоматериала. Для проведения этого исследования достаточно минимального объема сыворотки, при этом отсутствует необходимость

в сложном техническом оснащении и применении радиоактивных компонентов, что облегчает внедрение метода в различных клинических условиях [21, 24, 25].

Метод ADAP (обнаружение антител с помощью ПЦР и агглютинации) позволяет выявлять несколько типов островковых АТ одновременно при использовании крайне малого объема крови и без применения радиоактивных реагентов. Он отличается экономичностью по времени и стоимости и потенциально может использоваться для диагностики других аутоиммунных заболеваний. Вместе с тем этот метод нуждается в дальнейшей валидации в группах риска и улучшении чувствительности к IA-2A и ZnT8A [20, 21, 24, 26].

Интерпретация результатов

Для подтверждения статуса АТ важно использование двух образцов из разных независимых лабораторий, соответствующих стандартам IASP (Международной ассоциации по изучению боли) [18]. Первый положительный результат должен быть подтвержден повторным анализом в течение 3 мес. [18]. Стойкий положительный статус по двум или более различным образцам необходим для подтверждения диагноза СД1 при условии использования чувствительных и специфичных анализов с высокой прогностической ценностью в отношении прогрессирования заболевания [27].

Островковые антитела не выявлены

Отсутствие островковых АТ в сыворотке крови свидетельствует о том, что на момент обследования признаков аутоиммунной агрессии против β -клеток поджелудочной железы не обнаружено [16]. В этом случае специфический мониторинг в отношении СД1 не требуется. Однако, если у пациента имеются факторы риска, такие как наличие родственника первой степени родства с СД1 или установленный высокий генетический риск заболевания, целесообразно рассмотреть вопрос о повторном тестировании в более поздние сроки [16]. Независимо от результатов тестирования важно информировать пациента и его семью о классических симптомах гипергликемии, таких как повышенная жажда, учащенное мочеиспускание и необъяснимая потеря веса, чтобы обеспечить своевре-

менное обращение за медицинской помощью при их появлении [16, 18].

Выявлен один тип антител

Обнаружение одного типа островковых АТ указывает на то, что пациент находится в группе повышенного риска развития СД1. Согласно данным проспективных исследований, риск прогрессирования до 3 стадии СД1 у таких больных составляет приблизительно 15% в течение 15 лет наблюдения [16]. Обязательным шагом является подтверждение положительного результата во втором образце крови, желательным с использованием независимой референсной лаборатории, соответствующей стандартам Программы стандартизации островковых АТ [18]. В соответствии с международными рекомендациями дальнейшая тактика наблюдения определяется возрастом пациента [16, 18]. У детей младше 3 лет, учитывая более высокую скорость прогрессирования заболевания в этой возрастной группе, рекомендуется проверять статус антител каждые 6 мес. на протяжении 3 лет, а затем ежегодно еще в течение 3 лет [16, 18]. Метаболический мониторинг, включающий оценку уровня Hb1Ac и случайное определение содержания глюкозы крови, также следует проводить каждые 6 мес. [16, 18]. У детей в возрасте 3 лет и старше достаточно ежегодного контроля антител и метаболических показателей на протяжении 3 лет [16, 18]. Если за период наблюдения не происходит прогрессирования патологического процесса в виде появления дополнительных антител или развития дисгликемии, активный мониторинг может быть прекращен [16, 18].

Выявлено два и более типов антител

Согласно современной классификации, люди, у которых выявляется 2 и более типов островковых АТ, уже имеют доклиническую стадию СД1 [16, 18]. После подтверждения множественных островковых АТ «по правилу двух» необходимо определить стадию заболевания. «Золотым стандартом» для этого служит ПГТТ. При нормальных показателях гликемии устанавливается 1 стадия СД1, при обнаружении дисгликемии – 2 стадия [16, 18]. Частота метаболического мониторинга определяется возрастом пациента и стадией заболевания. У детей младше 3 лет с 1 стадией раннего диабета Hb1Ac и глюкозу крови следует контролировать каждые 3 мес. У детей от 3 до 9 лет достаточно обследования каждые 6 мес., а у детей старше девяти лет – ежегодно. При установлении 2 стадии заболевания, независимо от возраста, рекомендуется мониторинг указанных параметров каждые 3 мес. [16, 18].

Обязательным компонентом ведения пациентов является структурированное обучение, направленное на формирование адекватного восприятия риска, распознавание симптомов гипергликемии и диабетического кетоацидоза, а также понимание ожидаемого течения заболевания. Не менее важный аспект – психологическая поддержка больного и его семьи. Инте-

грация психологической помощи в рутинное наблюдение позволяет улучшить адаптацию семьи к диагнозу и обеспечить приверженность пациента рекомендованному мониторингу [18].

Популяции для скрининга на сахарный диабет 1 типа

Существуют различные подходы к скрининговым программам в группах повышенного риска СД1, включающие проведение диагностики у родственников первой и второй степени родства пациентов с диабетом, людей с другими аутоиммунными заболеваниями, а также лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Родственники первой степени родства

До недавнего времени большинство программ скрининга были ориентированы на родственников первой степени родства пациентов с СД1, поскольку у них риск развития заболевания значительно выше, чем в общей популяции. Так, вероятность развития СД1 у сибсов составляет в среднем 6–7%, у детей матерей с СД1 – 1,3–4%, у детей отцов с СД1 – 6–9%, что в 10–15 раз превышает риск в общей популяции (0,4%) [27–29].

Лица с другими аутоиммунными заболеваниями

Пациенты, имеющие другие аутоиммунные заболевания, также относятся к группе повышенного риска развития СД1. Это связано с тем, что СД1 нередко сочетается с широким спектром сопутствующих аутоиммунных состояний. Наиболее часто среди них встречаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы, надпочечников, целиакия, витилиго, аутоиммунный гастрит, болезнь Аддисона, а также различные кожные и ревматические патологии [30–41]. Аутоантитела к щитовидной железе встречаются более чем у 90% людей с СД1 и сопутствующими аутоиммунными патологиями [31]. В популяционном когортном исследовании FinnDiane, охватившем 4758 взрослых с аутоиммунным СД1, было установлено, что 89% пациентов с сопутствующим аутоиммунным СД1 и болезнью Аддисона имели также третье аутоиммунное заболевание, чаще всего щитовидной железы [32]. В ретроспективном исследовании с участием 25759 пациентов с аутоиммунным СД1 аутоиммунное заболевание щитовидной железы было диагностировано у 20% человек [30]. Люди с аутоиммунным СД1 часто страдают и от сопутствующей целиакии: ее распространенность в этой когорте колеблется от 3 до 16% (средний показатель 8%) [33].

Лица с нарушением толерантности к глюкозе

В 2021 г. около 62% всех новых случаев СД1 во всем мире были зарегистрированы у людей в возрасте 20 лет и старше, что подчеркивает необходимость активного выявления групп риска заболевания во взрослой популяции [1]. Основными кандидатами для скрининга в этой когорте являются лица с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Ошибочная диагностика СД1 у взрослых встречается примерно в 40% случаев, и большинство таких пациентов на раннем этапе ошибочно получают диагноз «сахарный диабет 2 типа» [12]. Неверная классификация заболевания увеличивает риск развития диабетического кетоацидоза и приводит к задержке начала адекватной терапии [3]. Вероятность диагностической ошибки возрастает с возрастом: с 21% у детей 0–6 лет до 55% у пациентов старше 50 лет [3]. В клинических рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) предложен инструмент AABVCC, помогающий дифференцировать СД1 на основании ключевых клинических критериев, зашифрованных в этой аббревиатуре: Age – возраст <35 лет; Autoimmunity – отягощенный личный или семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям; Body

habits – индекс массы тела < 25 кг/м²; Background – СД1 в семейном анамнезе; Control – неудовлетворительный контроль уровня глюкозы на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов; Comorbidities – применение противоопухолевых препаратов, способных вызывать развитие аутоиммунного СД1 [42–44].

Результаты международных скрининговых программ

Международный опыт реализации программ скрининга населения на доклинические стадии СД1 демонстрирует значительные преимущества раннего выявления заболевания, среди которых снижение частоты ДКА при манифестации заболевания, улучшение гликемического контроля и психологических исходов (табл. 1) [15, 16, 27].

Таблица 1. Отобранные программы скрининга сахарного диабета 1 типа. Адаптировано из Emily K. Sims Diabetes 2022;71:610–623 | <https://doi.org/10.2337/dbi20-0054>

Table 1. Selected type 1 diabetes screening programs. Adapted from Emily K. Sims Diabetes 2022;71:610–623 | <https://doi.org/10.2337/dbi20-0054>

Программа	Популяция	Локация	Возраст участников	Кол-во обследованных	Скрининговые анализы	Метод первичного анализа АТ	Выявляемость АТ	Комментарии
TrialNet Pathway to Prevention (TN01)	Родственники пациентов с СД1	США, Канада, Европа, Австралия	3–45 лет 2–45 лет РПСП И 2–20 РВСП	>250 000 >235 000	ICA, IA-2A, GADA, IAA (с 2019 г. – GADA и IAA первично)	Капиллярная кровь (finger prick kit) RBA	Дети: 1АТ – 2,6%, ≥2АТ – 2,8%. Взрослые: 1АТ – 4,0%, ≥2АТ – 0,8%	Семьи с пациентами с СД1, диагностированным в возрасте <45 лет; с 2019 г. изменен протокол скрининга
INNODIA	Родственники 1 степени родства	Европа (13 стран)	1–45 лет	>4 400	IAA, GADA, IA2A, ZnT8	Капиллярная кровь. DBS. RBA. Планируется ADAP	≥1 АТ – ~6%; ≥2 АТ – 2,6%	Европейское частно-государственное партнерство
Fr1dolin	Общая популяция	Нижняя Саксония (Германия)	2–6 лет	>15 000	IAA, GADA, IA2A, ZnT8	Капиллярная кровь. RBA	≥2 АТ – 0,34%	Скрининг на СД1 и гиперхолестеринемию
Австралийский пилотный проект	Общая популяция	Австралия	Новорожденные, 2–6 лет	Планируется	Генетическое тестирование и АТ	Капиллярная кровь. DBS. ADAP (ZnT8, GAD, IA2)	Данные не представлены	Сравнение трех стратегий скрининга
ADIR	Общая популяция	Израиль	Дети	Планируется	IAA, GADA, IA2A, ZnT8	Капиллярная кровь. ADAP	Данные не представлены	Координация с плановым скринингом гемоглобина
ASK	Общая популяция	Колорадо (США)	1–17 лет (из них 6% РПСП)	34 110	IAA, GADA, IA2A, ZnT8, tTGA	Венозная кровь. Мультиплекс ECL (первично), затем RBA (подтверждение)	1 АТ – 0,42%; ≥1 АТ: 3,0%; ≥2 АТ: 0,54%	Комбинированный скрининг на СД1 и целиакию
T1Detect	Общая популяция	США	≥1 года	800 (первые результаты)	GADA, IA-2A, IAA	Капиллярная кровь. DBS, ADAP	1 АТ – 12,0%; 2 АТ – 4,0%; 3 АТ – 1,63%	Домашний скрининг через коммерческую лабораторию
Fr1da	Общая популяция	Бавария (Германия)	1,75–10,99 лет	>150,000	IAA, GADA, IA-2A, ZnT8	Капиллярная кровь. Multiplex ELISA (GADA, IA-2A, ZnT8)	≥2 АТ – 0,31%	Скрининг при плановых визитах к педиатру

Примечание: АТ – аутоантитела, СД1 – сахарный диабет 1 типа; РВСП – родственники второй степени родства, РПСП – родственники первой степени родства; ICA – аутоантитела к островковым клеткам, IA-2A – аутоантитела к тирозинфосфатазе, IAA – аутоантитела к инсулину, GADA – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе, ZnT8 – аутоантитела к транспортеру цинка 8, RBA – радиоиммунный анализ, DBS – метод сухого пятна крови; ADAP – обнаружение антител методом ПЦР и агглютинации, ECL – электрохемилюминесцентный анализ.

Программа TrialNet (TN-01)

В рамках программы TrialNET «Путь к профилактике» (TN01), начатой в 2004 г, был проведен скрининг более 220 000 родственников больных СД1 в возрасте от 2 до 45 лет в США, Канаде, Европе и Австралии. Первоначально выполнялись анализы на ICA, IAA, IA2A и GADA с использованием радиоиммунологического метода. В 2019 г для повышения эффективности и снижения затрат был внедрен поэтапный подход к скринингу: первоначально осуществляются анализы на GADA и IAA на дому, при положительном результате – дополнительные анализы на ZnT8A, IA2A и ICA с применением радиоиммунологического метода. Результаты программы показали, что около 5% родственников без диабета имели по крайней мере один вид АТ и около 2,5% – множественные АТ, что соответствует стадии 1 или 2 СД1. В соответствии с данными TrialNET, наиболее часто встречающимися АТ в исследованной когорте являются GADA и IAA [27].

Программа Fr1da

В программе Fr1da в Германии с 2015 по 2019 г. скрининг прошли 90 632 детей в возрасте от 2 до 5 лет. Начиная с 2019 г., в программе приняли еще более 100 тысяч участников в возрасте от 1,75–10,99 года, что делает Fr1da одной из крупнейших программ скрининга на СД1 в мире. В рамках этой программы для первоначального скрининга используется капиллярная кровь методом ИФА на GADA, IA-2A и ZnT8A с последующим подтверждением положительных результатов методом радиоиммунологического анализа на 4 типа антител, кроме ICA. Семьи детей с множественными островковыми АТ были приглашены к участию в программе, включающей обучение по сахарному диабету, метаболический мониторинг, оценку психологического стресса, связанного с постановкой диагноза, а также проспективное наблюдение за прогрессированием заболевания до клинического диабета.

На 2020 г. из 90 632 обследованных детей у 280 (0,31%) были выявлены множественные АТ. Среди них 196 детей (0,22%) имели стадию 1 СД1, 17 (0,02%) – стадию 2, 26 (0,03%) – стадию 3, у 41 ребенка стадия заболевания не была определена. Спустя 2,4 года наблюдения еще 36 детей перешли в стадию 3 СД1. Трехлетний кумулятивный риск развития стадии 3 СД1 среди 280 детей с бессимптомным СД1 составил 24,9% (54 случая). Программа Fr1da продемонстрировала высокую приемлемость для семей участников и врачей первичного звена. Интеграция скрининга в рутинные визиты к педиатру обеспечила высокий уровень охвата участников и минимизировала дополнительную нагрузку на систему здравоохранения [26, 44, 45].

Преимущества скрининга и мониторинга доклинических стадий сахарного диабета 1 типа

Ранняя диагностика и последующий мониторинг доклинических стадий СД1 имеют ряд ключевых пре-

имуществ [15, 46]. Прежде всего скрининг позволяет снизить частоту развития ДКА при манифестации заболевания до 90% [15, 26]. Согласно данным исследования DAISY, скрининг и наблюдение за детьми с положительным результатом анализа на АТ связаны со значимым уменьшением частоты ДКА при клинической манифестации стадии 3 СД1 по сравнению с группой контроля (3,3 против 44%, $p \leq 0,0001$) [47]. Схожие результаты были получены в ходе других скрининговых программ, таких как ASK, FR1DA, TEDDY, и ряда других инициатив [27, 54, 56].

Уменьшение частоты ДКА не только снижает опасность развития жизнеугрожающих осложнений, таких как отек мозга, острое повреждение почек и выраженные нарушения сознания, а также необходимость экстренной госпитализации и связанные с ней риски, но и способствует улучшению долгосрочных метаболических показателей и более устойчивому контролю гликемии [15, 46].

Участники исследования SEARCH (1396 детей и подростков моложе 20 лет с впервые выявленным СД1) наблюдались в течение медианы 8 лет. ДКА у участников на момент постановки диагноза был ассоциирован не только с повышением уровня HbA1c по сравнению с пациентами без ДКА ($9,9 \pm 1,5\%$ против $8,5 \pm 1,4\%$; $p < 0,0001$), но и с ухудшением динамики этого показателя с течением времени [11].

Неоптимальный контроль СД1 и последующая гипергликемия связаны с долгосрочными микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями, которые поражают глаза, почки, сердце, а также периферическую и вегетативную нервную систему [50–54]. Данные исследования DCCT/EDIC подтверждают, что оптимальный контроль гликемии при сахарном диабете может оказывать долгосрочное благоприятное влияние как на микро-, так и макрососудистые исходы [52].

Немаловажным аспектом является наличие времени для психологической и социальной адаптации семьи пациента к будущему диагнозу, что снижает уровень стресса и повышает приверженность терапии [15, 46]. Самый высокий уровень тревоги у родителей детей с ДКА отмечается при постановке диагноза [53]. В исследовании FR1DA выявлено, что уровень депрессии был ниже у матерей, дети которых прошли скрининг для выявления повышенного риска развития СД1, чем при постановке диагноза ребенку на 3-й стадии заболевания СД1 [54]. Кроме того, по данным исследования ASK, с течением времени уровень тревожности у родителей детей с подтвержденным наличием островковых АТ постепенно снижается [55]. Средняя степень тревожности родителей значимо уменьшается от первого визита ко второму, проводимому через 6 мес. [55]. Научные работы показывают, что для родителей детей с повышенным риском развития диабета участие в программах скрининга и наблюдения может частично смягчить негативные психологические по-

следствия постановки диагноза СД1 [54–56]. Ранняя диагностика СД1 позволяет пациентам и членам их семей заблаговременно пройти обучение принципам самоконтроля, а также своевременно получить навыки контроля заболеванием [15, 48].

Наконец, скрининг СД1 открывает условия для участия пациентов в клинических исследованиях, посвященных изучению новых терапевтических подходов к лечению этого заболевания [15, 48].

Заключение

СД1 является хроническим аутоиммунным заболеванием, протекающим в три последовательные стадии, бремя которого неуклонно возрастает во всем мире. Традиционный подход к диагностике, основанный на выявлении СД1 уже на стадии клинической манифестации, обуславливает высокую частоту дебюта заболевания с ДКА, который ассоциирован как с острыми жизнеугрожающими состояниями, так и с неблагоприятными долгосрочными исходами, включая ухудшение гликемического контроля и ускоренную утрату остаточной функции β клеток. Современное понимание патогенеза СД1, начинающегося задолго до клинических проявлений, обосновывает необходимость его ранней диагностики. Выявление

аутоантител к β -клеткам дает возможность надежно идентифицировать доклинические стадии заболевания, стратифицировать риск прогрессирования и организовать дальнейшее наблюдение пациентов еще до развития стадии 3 СД1.

Международный опыт скрининговых программ убедительно свидетельствует, что ранняя диагностика и мониторинг ассоциированы с резким снижением частоты ДКА в дебюте заболевания, улучшением метаболических показателей и более благоприятными психологическими и социальными исходами для пациентов и их семей. Ранняя диагностика не только снижает бремя осложнений и улучшает прогноз заболевания, но и создает предпосылки для своевременного обучения пациентов, повышения приверженности терапии и участия в клинических исследованиях, направленных на профилактику или замедление прогрессирования аутоиммунного процесса.

Внедрение программ ранней диагностики и мониторинга СД1 в группах повышенного риска позволит снизить риск развития ДКА, что будет способствовать сохранению остаточной функции β -клеток, улучшению гликемического контроля, снижению риска хронических осложнений и, как следствие, изменению «траектории заболевания».

Литература/References

1. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей». Минздрав России. 2025. ID: 287_3. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287_3 (дата доступа – 30.05.2025). [Clinical guidelines «Type 1 diabetes mellitus in children». Ministry of Health of the Russian Federation. 2025. ID: 287_3. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287_3 (date of access – May 30, 2025) (In Russ.).]
2. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: A modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):741–60. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Кутакова Д.В., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. Сахарный диабет. 2025;28(1):4–17. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Kutakova DV, Mokrysheva NG. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2025;28(1):4–17 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM13292>
4. Зуфарова Ю.М., Лаптев Д.Н., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И., Попов С.В., Титович Е.В. с соавт. Клинико-лабораторные и генетические особенности семейных форм сахарного диабета 1 типа. Сахарный диабет. 2024;27(6):520–527. [Zufarova IM, Laptev DN, Minnihmetov IR, Khusainova RI, Popov SV, Titovich EV, et al. Clinical, biochemical and genetic characteristics of familial forms of type 1 diabetes. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2024;27(6):520–527 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM13200>
5. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):835–56. <https://doi.org/10.1111/pedi.13406>
6. Hammersen J, Tittel SR, Warncke K, Fritsch M, Placzek K, Pacaud D, et al.; DPV Initiative. Previous diabetic ketoacidosis as a risk factor for recurrence in a large prospective contemporary pediatric cohort: Results from the DPV initiative. *Pediatr Diabetes.* 2021;22(3):455–62. <https://doi.org/10.1111/pedi.13185>
7. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, Marzelli MJ, Shen H, Hershey T, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care.* 2019;42(3):443–49. <https://doi.org/10.2337/dc18-1405>
8. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, et al; DKA Brain Injury Study Group. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1554–62. <https://doi.org/10.2337/dc13-1904>
9. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, Myers SR, Schunk JE, Stoner MJ, et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2768–75. <https://doi.org/10.2337/dc20-0187>
10. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1249–55. <https://doi.org/10.2337/dc17-0558>
11. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S, Mayer-Davis E, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(2):172–79. <https://doi.org/10.1111/pedi.12809>
12. Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, Hougaard P, Hansen L, Bjoerndalen H, et al. Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: Association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(4):218–26. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00566.x>
13. Sørensen JS, Johannesen J, Pociot F, Kristensen K, Thomsen J, Hertel NT, et al.; Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Residual β -Cell function 3–6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3454–59. <https://doi.org/10.2337/dc13-0418>
14. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 2003;26(3):832–36. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.832>
15. Besser REJ, Ng SM, Gregory JW, Dayan CM, Randell T, Barrett T. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Arch Dis Child.* 2022;107(9):790–95. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-321864>
16. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(6):529–45. <https://doi.org/10.1159/000543035>
17. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964–74. <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>
18. Phillip M, Achenbach P, Addala A, Albanese-O'Neill A, Battelino T, Bell KJ, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2024;67(9):1731–59. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06205-5>
19. Arvan P, Pietropaolo M, Ostrov D, Rhodes CJ. Islet autoantigens: Structure, function, localization, and regulation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8):a007658. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007658>
20. Jia X, Yu L. Effective assay technologies fit for large-scale population screening of type 1 diabetes. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2023;3:1034698. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2022.1034698>
21. Fyvie MJ, Gillespie KM. The importance of biomarker development for monitoring type 1 diabetes progression rate and therapeutic responsiveness. *Front Immunol.* 2023;14:1158278. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1158278>
22. Felton JL, Redondo MJ, Oram RA, Speake C, Long SA, Onengut-Gumuscus S, et al.; ADA/EASD PMDI. Islet autoantibodies as precision diagnostic tools to character-

- ize heterogeneity in type 1 diabetes: A systematic review. *Commun Med (Lond)*. 2024;4(1):66. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00478-y>
23. Lind A, Freyhult E, de Jesus Cortez F, Ramelius A, Bennet R, Robinson PV, et al.; Better Diabetes Diagnosis (BDD) Study Group. Childhood screening for type 1 diabetes comparing automated multiplex Antibody Detection by Agglutination-PCR (ADAP) with single plex islet autoantibody radiobinding assays. *EBioMedicine*. 2024;104:105144. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105144>
 24. Jia X, Yu L. Understanding islet autoantibodies in prediction of type 1 diabetes. *J Endocr Soc*. 2024;8(1):bvad160. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad160>
 25. Burbelo PD, Lebovitz EE, Notkins AL. Luciferase immunoprecipitation systems for measuring antibodies in autoimmune and infectious diseases. *Transl Res*. 2015;165(2):325–35. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.08.006>
 26. Cortez FJ, Gebhart D, Tandel D, Robinson PV, Seftel D, Wilson DM, et al. Automation of a multiplex agglutination-PCR (ADAP) type 1 diabetes (T1D) assay for the rapid analysis of islet autoantibodies. *SLAS Technol*. 2022;27(1):26–31. <https://doi.org/10.1016/j.slast.2021.10.001>
 27. Lind A, de Jesus Cortez F, Ramelius A, Bennet R, Robinson PV, Seftel D, et al. Multiplex agglutination-PCR (ADAP) autoantibody assays compared to radiobinding autoantibodies in type 1 diabetes and celiac disease. *J Immunol Methods*. 2022;506:113265. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2022.113265>
 28. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, Geno Rasmussen C, Greenbaum C, Griffin KJ, et al. Screening for type 1 diabetes in the general population: A status report and perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610–23. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0054>
 29. Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes Care*. 2015;38(6):989–96. <https://doi.org/10.2337/dc15-0101>
 30. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity*. 2010;32(4):468–78. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.03.018>
 31. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB; T1D Exchange Clinic Network. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4931–37. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2478>
 32. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H, Cavalu S. Type 1 diabetes mellitus and autoimmune diseases: A critical review of the association and the application of personalized medicine. *J Pers Med*. 2023;13(3):422. <https://doi.org/10.3390/jpm13030422>
 33. Makimattila S, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH; FinnDiane Study Group. Every fifth individual with type 1 diabetes suffers from an additional autoimmune disease: A Finnish nationwide study. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1041–47. <https://doi.org/10.2337/dc19-2429>
 34. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: Clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):517. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0517-x>
 35. Putarek NR, Krnic N, Knezevic-Cuca J, Kusec V, Baretic M, Dumic M. Relative frequency of islet autoimmunity in children and adolescents with autoimmune thyroid disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023;15(4):348–55. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-10-18>
 36. Sharma H, Sahlot R, Purwar N, Garg U, Saran S, Sharma B, Mathur SK. Co-existence of type 1 diabetes and other autoimmune ailments in subjects with autoimmune thyroid disorders. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(2):102405. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102405>
 37. Horie I, Kawasaki E, Ando T, Kuwahara H, Abiru N, Usa T, Yamasaki H, Ejima E, Kawakami A. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):E1043–50. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3109>
 38. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and associated autoimmune diseases. *World J Diabetes*. 2020 Nov 15;11(11):527–39. <https://doi.org/10.4239/wjdv11i11.527>
 39. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, et al.; Australasian Diabetes Data Network (ADDN); T1D Exchange Clinic Network (T1DX); National Paediatric Diabetes Audit (NPDA) and the Royal College of Paediatrics and Child Health; Prospective Diabetes Follow-up Registry (DPV) initiative. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1034–40. <https://doi.org/10.2337/dc16-2508>
 40. Hagopian W, Lee HS, Liu E, Rewers M, She JX, Ziegler AG, et al.; TEDDY Study Group. Co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20171305. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1305>
 41. Naredi Scherman M, Lind A, Hamdan S, Lundgren M, Svensson J, Pociot F, Agardh D. Home capillary sampling and screening for type 1 diabetes, celiac disease, and autoimmune thyroid disease in a Swedish general pediatric population: The TRIAD study. *Front Pediatr*. 2024;12:1386513. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1386513>
 42. Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(2):135–44. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0515>
 43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
 44. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44(11):2589–25. <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
 45. Munoz C, Floreen A, Garey C, Karlya T, Jelley D, Alonso GT, McAuliffe-Fogarty A. Misdiagnosis and diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Patient and caregiver perspectives. *Clin Diabetes*. 2019;37(3):276–81. <https://doi.org/10.2337/cd18-0088>
 46. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, et al.; Fr1da Study Group. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339–51. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21565>
 47. Scheiner G, Weiner S, Kruger DF, Pettus J. screening for type 1 diabetes: Role of the diabetes care and education specialist. *ADCES in Practice*. 2022;10(5):20–25. <https://doi.org/10.1177/2633559X221110216>
 48. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, Hoffman M, Slover R, Eisenbarth GS, et al.; DAISY study. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1399–404. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1399>
 49. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2294–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022314>
 50. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol*. 1995;75(14):894–903. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80683-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80683-3)
 51. Aiello LP; DCCT/EDIC Research Group. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):17–23. <https://doi.org/10.2337/dc13-2251>
 52. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group; Lachin JM, White NH, Hainsworth DR, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64(2):631–42. <https://doi.org/10.2337/db14-0930>
 53. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686–93. <https://doi.org/10.2337/dc15-1990>
 54. Smith LB, Liu X, Johnson SB, Tamura R, Elding Larsson H, Ahmed S, et al.; eTEDDY study group. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1025–33. <https://doi.org/10.1111/pedi.12674>
 55. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, et al.; Fr1da Study Group. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339–51. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21565>
 56. O'Donnell HK, Rasmussen CG, Dong F, Simmons KM, Steck AK, Frohnert BI, et al.; ASK Study Group. Anxiety and risk perception in parents of children identified by population screening as high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(12):2155–61. <https://doi.org/10.2337/dc23-0350>

Рукопись получена 05.02.2026. Рецензия получена 13.03.2026. Принята к публикации 22.03.2026.

Received: 05.02.2026. Revision Received: 13.03.2026. Accepted: 22.03.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Яновская Е.А. – разработка концепции исследования, аналитическая работа, анализ данных, написание текста статьи.

Яновская М.Е. – редактирование текста, внесение ценных замечаний.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena A. Yanovskaya – developed the study concept, performed analytical work, analyzed the data, and wrote the article.

Mariya E. Yanovskaya – edited the text and provided valuable comments.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Яновская Елена Александровна ✉ – к.м.н., ассистент кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, Ярославский государственный медицинский университет. Адрес: Росийская Федерация, 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. ORCID: 0000-0002-9296-4346; e-library SPIN: 4218-5028; e-mail: lenayan200@rambler.ru

Яновская Мария Ефимовна – к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением. ORCID: 0000-0002-9296-4346; e-library SPIN: 4218-5028; e-mail: lenayan2005

AUTHORS INFO

Elena A. Yanovskaya ✉ – Cand. Sci. (Med.), assistant at the Department of therapy named after N.E. Dormidontov, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia. Address: 5, st. Revolutionary, Yaroslavl 150000 Russia. ORCID: 0000-0002-9296-4346; e-library SPIN: 4218-5028; e-mail: lenayan2005@rambler.ru

Mariya E. Yanovskaya – Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department. ORCID: 0000-0002-9296-4346; e-library SPIN: 4218-5028; e-mail: lenayan2005@rambler.ru



© Демидова Т.Ю., Титова В.В., 2026



Фенотипические и генетические кластеры сахарного диабета 2 типа: ассоциации с риском осложнений и терапевтические стратегии

Демидова Т.Ю., Титова В.В. ✉

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Россия

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой одно из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, достигших масштабов глобальной пандемии. Несмотря на значительный прогресс в понимании его патогенеза и появление новых классов сахароснижающих препаратов, эффективность профилактики и лечения СД2 остается ограниченной, что проявляется высокими показателями инвалидизации и смертности вследствие микро- и макрососудистых осложнений. Ключевая проблема, препятствующая разработке оптимальных терапевтических стратегий, заключается в выраженной гетерогенности СД2. Заболевание представляет собой не единую нозологическую форму, а, скорее, синдром, объединяющий множество различных патологических состояний, которые характеризуются хронической гипергликемией, но различаются по этиологии, патофизиологическим механизмам, клинической картине, темпам прогрессирования и спектру развивающихся осложнений. В последние годы активно разрабатываются методы стратификации СД2 на основе кластерного анализа клинических и генетических данных. Фундаментальное исследование Ahlqvist E. et al. позволило выделить 5 подтипов СД2, различающихся по патогенезу, прогрессированию и риску осложнений. Параллельно развитие полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) и методов машинного обучения (байесовская неотрицательная матричная факторизация, мягкая кластеризация) дало возможность сгруппировать сотни генетических локусов в физиологические кластеры, соответствующие дисфункции β -клеток, ожирению, липодистрофии и нарушениям липидного обмена. Установлены устойчивые ассоциации между выделенными подтипами диабета и исходами – риском ретинопатии, нефропатии и сердечно-сосудистых событий. Интеграция фенотипической и генетической кластеризации открывает перспективы для разработки патогенетически обоснованных терапевтических стратегий: раннего назначения инсулина в кластерах с дефицитом инсулина, приоритетного использования ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в инсулинорезистентном кластере, фокуса на снижение массы тела в кластерах ожирения и минимизации риска гипогликемий при возрастном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, кластерный анализ, персонализированная медицина, полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), полигенная шкала риска (PRS), инсулинорезистентность, дисфункция β -клеток, диабетические осложнения, стратификация риска

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Титова В.В. Фенотипические и генетические кластеры сахарного диабета 2 типа: ассоциации с риском осложнений и терапевтические стратегии. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):48–57.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-06>



Phenotypic and genetic clusters of type 2 diabetes mellitus: Associations with complication risk and therapeutic strategies

Tatyana Yu. Demidova, Victoria V. Titova ✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most common noncommunicable diseases of our time, reaching global pandemic proportions. Despite significant advances in understanding the pathogenesis of the disease and the emergence of new classes of hypoglycemic medications, the effectiveness of T2DM prevention and treatment remains limited, resulting in high rates of disability and mortality due to micro- and macrovascular complications. A key challenge hindering the development of optimal therapeutic strategies is the marked heterogeneity of T2DM. The disease is not a single nosological entity, but rather a syndrome encompassing a multitude of different pathological conditions characterized by chronic hyperglycemia but differing in etiology, pathophysiological mechanisms, clinical presentation, rate of progression, and spectrum of complications. In recent years, methods for stratifying T2DM based on cluster analysis of clinical and genetic data have been actively developed. A fundamental study by Ahlqvist E. et al. identified five T2DM subtypes that differ in pathogenesis, progression, and risk of complications. Concurrently, the development of genome-wide association studies (GWAS) and machine learning methods (Bayesian nonnegative matrix factorization, soft clustering) has enabled the grouping of hundreds of genetic loci into physiological

clusters corresponding to β -cell dysfunction, obesity, lipodystrophy, and lipid metabolism disorders. Stable associations have been established between the identified subtypes and outcomes, including the risk of retinopathy, nephropathy, and cardiovascular events. The integration of phenotypic and genetic clustering opens up prospects for the development of pathogenetically based therapeutic strategies: early insulin administration in insulin-deficient clusters, prioritization of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the insulin-resistant cluster, a focus on weight loss in obesity clusters, and minimization of the risk of hypoglycemia in age-related diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cluster analysis, personalized medicine, genome-wide association studies (GWAS), polygenic risk score (PRS), insulin resistance, β -cell dysfunction, diabetic complications, risk stratification

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Demidova Tyu, Titova VV. Phenotypic and genetic clusters of type 2 diabetes mellitus: Associations with complication risk and therapeutic strategies. *Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology*. 2026;7(1):48–57.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-06>

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой глобальную медико-социальную проблему, занимая ведущие позиции в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации населения во всем мире. Несмотря на десятилетия интенсивных исследований и значительный прогресс в понимании патогенеза этого заболевания, эффективность профилактики и лечения СД2 остается ограниченной, что во многом обусловлено его выраженной гетерогенностью. Традиционная классификация, разделяющая диабет преимущественно на 1-й и 2-й тип, не отражает всего многообразия клинических фенотипов, патофизиологических механизмов и особенностей течения заболевания, что определяет унифицированный подход к терапии, который может быть неоптимальным для значительной части пациентов.

В последнее десятилетие произошел концептуальный сдвиг в понимании СД2 как гетерогенного заболевания, включающего множество различных подтипов с уникальной этиологией, клинической картиной и прогнозом. Пионерские исследования, выполненные Ahlqvist E. et al., продемонстрировали, что применение методов кластерного анализа к данным пациентов с впервые выявленным диабетом позволяет выделить пять различных подтипов заболевания, различающихся по клинико-лабораторным характеристикам, скорости прогрессирования и риску развития осложнений [1]. Эта работа открыла новую эру в диабетологии, стимулировав многочисленные исследования по репликации и валидации кластерной классификации в различных популяциях и клинических условиях.

Параллельно с развитием кластерного анализа стремительный прогресс в области молекулярной генетики и полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) дал возможность идентифицировать сотни локусов, ассоциированных с риском развития СД2 и его осложнений. Использование методов машинного обучения в отношении генетических данных, таких как байесовская неотрицательная матричная факторизация и мягкая кластеризация, позволило сгруппировать генетические варианты в физиологические кластеры, соответствующие ключевым патогенетическим механизмам СД2: дисфункции β -клеток, инсулинорезистентности, ожирению, липодистрофии и нарушениям липидного обмена [2–6].

Методы клинической кластеризации

Основополагающий подход, предложенный Ahlqvist E. и et al., использует алгоритм кластерного анализа k-means (иерархическая кластеризация) для изучения рутинных клинических переменных, доступных на момент диагностики: возраста, индекса массы тела (ИМТ), уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), наличия аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GADA), а также расчетных показателей функции β -клеток (HOMA2-B) и инсулинорезистентности (HOMA2-IR). В результате были выделены пять кластеров диабета: тяжелый аутоиммунный диабет (SAID), соответствующий СД 1 типа, тяжелый инсулинодефицитный диабет (SIDDD), тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD), легкий диабет, связанный с ожирением (MOD), и диабет, связанный с возрастом (MARD), которые соответствуют СД2 [1]. Этот метод кластеризации был воспроизведен в ряде исследований на различных популяциях, включая разные этнические группы [7, 8], а также в исследованиях исходов сердечно-сосудистых заболеваний (например, DEVOTE, LEADER, SUSTAIN-6 и ORIGIN) [9, 10]. Были выявлены устойчивые этнические различия в частоте и характеристиках кластеров. Так, в азиатских популяциях инсулинодефицитный кластер (SIDDD) встречается чаще, чем инсулинорезистентный (SIRD) – такой результат было получено в 5 из 8 исследований (около 60% случаев). В неазиатских популяциях (преимущественно европейских) SIRD оказался более распространенным, чем SIDDD, в 50% случаев. Кроме того, в индийских и китайских популяциях был описан дополнительный кластер, характеризующийся сочетанием тяжелого инсулинодефицита и инсулинорезистентности (CIRDD). Клинические характеристики кластеров также различаются: у азиатов медиана HbA1c была выше в кластерах SAID, SIDDD, SIRD и MARD, ИМТ – ниже для всех кластеров, а возраст диагностики диабета – меньше для MARD, SIRD, SIDDD и SAID. Показатели HOMA-B (функция β -клеток) были ниже для SIDDD, SIRD, MOD и MARD у азиатов по сравнению с неазиатами [11]. Исследование молодых пациентов с СД2 в Индии показало, что в местной популяции SIDDD (53%) значительно более распространен, чем MOD (38%), и это противоположно европейским данным (у шведов соотношение этих кластеров – 26 против 68%, у финнов –

24 против 71%). Кроме того, была подтверждена связь этих подтипов диабета с клиническими исходами, включая уровень гликемии, микрососудистые и макрососудистые осложнения, а также смертность [12, 13]. В нескольких работах использовались вариации исходного набора переменных из работы Ahlqvist E. и et al.: концентрация С-пептида, уровень инсулина или глюкозы натощак взамен индексов НОМА с добавлением липидных показателей, например холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); в качестве альтернативного подхода проводился подбор кластеров из различных упрощенных наборов переменных с помощью методов машинного обучения [14]. Эти подходы позволили выявить некоторые подгруппы СД2, напоминающие кластеры из работы Ahlqvist E. и et al., а также новые подгруппы, связанные с дополнительными переменными.

В той же работе Ahlqvist E. и et al. четко прослеживается связь между определенными кластерами пациентов с диабетом и вероятностью специфических осложнений. Наибольший риск развития хронической болезни почек (ХБП) и ее терминальных стадий был ассоциирован с кластером 3, который соответствует тяжелому инсулинорезистентному диабету (SIRD). Пациенты из этого кластера имели более чем вдвое (отношение рисков (ОР) 2,41) высокий риск формирования ХБП 3А стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин./1,73 м²) по сравнению с кластером 5 (MARD) и более чем

втрое (ОР 3,34) высокий риск прогрессирования ХБП до 3В стадии (рСКФ <45 мл/мин./1,73 м²). Кроме того, в том же кластере оказалась значительно выше вероятность развития диабетической болезни почек, проявляющейся стойкой макроальбуминурией (ОР 2,89). Эти данные были подтверждены в других скандинавских когортах [1].

Что касается диабетической ретинопатии, то ее ранние признаки были наиболее распространены в кластере 2 (тяжелый инсулинодефицитный диабет, SIDD). В исходной когорте ANDIS отношение шансов развития ретинопатии в этом кластере составило 1,6 по сравнению с кластером MARD, и эта ассоциация была воспроизведена в других независимых когортах (ОР 1,33). В отношении сердечно-сосудистых событий (коронарных событий и инсульта) после поправки на возраст и пол не было выявлено статистически значимых различий между кластерами, что указывает на отсутствие четкой связи между кластерной принадлежностью и риском макрососудистых осложнений в исследуемых популяциях пациентов с диабетом. Таким образом, кластер SIRD ассоциирован с максимальным риском почечных осложнений, тогда как кластер SIDD с повышенным риском ретинопатии (рис. 1).

Ассоциация подтипов СД2 с клиническими исходами также была проанализирована в исследовании пациентов с диабетом и установленным сердечно-сосудистым заболеванием из когорты SAVOR-TIMI 53 [15].

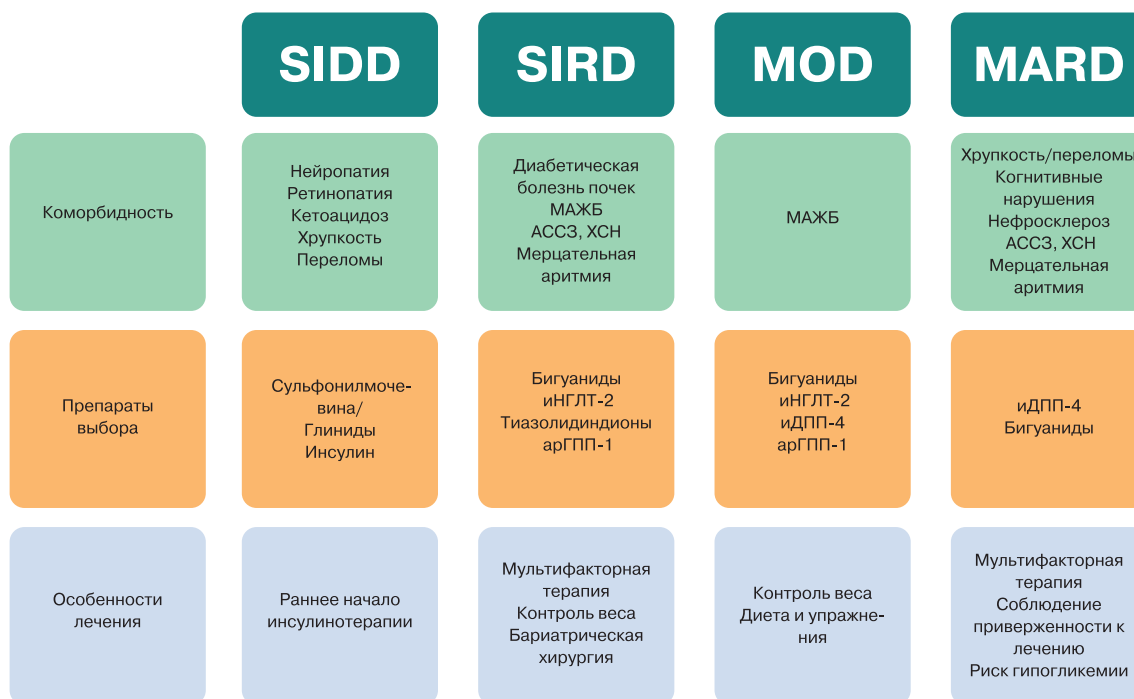


Рисунок 1. Фенотипические кластеры сахарного диабета 2 типа. Адаптировано из [1]

Figure 1. Phenotypic clusters of type 2 diabetes mellitus. Adapted from [1]

Примечание: SIDD – тяжелый инсулинодефицитный диабет; SIRD – тяжелый инсулинорезистентный диабет; MOD – легкий диабет, связанный с ожирением; MARD – диабет, связанный с возрастом; МАЗБП – метаболически ассоциированная болезнь печени; АССЗ – ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; идПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Было обнаружено, что кластер SIDD характеризовался самым высоким риском развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE). Этот результат согласуется с данными исследований DEVOTE и LEADER, где подтип, подобный SIDD, также был ассоциирован с наивысшим риском MACE [9]. При этом в исследованиях SUSTAIN-6 и RECORD практически не наблюдалось различий в сердечно-сосудистом риске между кластерами [9, 16]. Важно отметить, что в отличие от первоначальных данных работы Ahlqvist E. и et al., где наивысший риск коронарных событий наблюдался в кластере SIRD (в нескорректированном анализе), в этих исследованиях даже при включении в анализ показателей HOMA2 именно SIDD оказался связан с максимальным кардиоваскулярным риском. Что касается нарушения функции почек, то вероятность снижения рСКФ была наивысшей в кластере SIRD. Этот вывод согласуется с оригинальным исследованием Ahlqvist E. и et al.

В систематическом обзоре прецизионной классификации СД2 взаимосвязь между 5 кластерами и конечными событиями (например, использованием противодиабетических препаратов, достижением целей лечения и осложнениями диабета) была установлена и подтверждена в независимых когортах. У пациентов группы SIRD отмечалась самая высокая частота добавления второго перорального сахароснижающего препарата к терапии метформином, развития диабетической нефропатии и ишемической болезни сердца (ИБС), а также самые медленные темпы достижения целевого уровня HbA1c <6,9%. Ретинопатия, которая редко встречалась при SIRD, была широко распространена при SIDD, в то время как у пациентов групп SAID и SIDD переход на инсулинотерапию происходил быстрее, чем у других. Напротив, у больных групп MARD и MOD наблюдались относительно благоприятное течение СД2 [13].

Дальнейшие исследования направлены на оптимизацию и критическую оценку методов кластеризации, а также на поиск альтернативных подходов к стратификации пациентов с диабетом. Показано, что сопоставимые результаты могут быть получены при использовании сокращенного набора переменных, например, только возраста, HbA1c и HOMA2-IR; это потенциально упрощает внедрение методики в практику. Вместе с тем применение «жесткой» кластеризации (отнесение каждого пациента строго к одному кластеру) имеет свои ограничения, включая неопределенность классификации и потерю информации по сравнению с исходными непрерывными переменными [13].

Метод мягкой кластеризации был использован в анализе когорты IMI DIRECT, в рамках которого клинические переменные пациентов с СД2 сопоставлялись с индивидуальными патогенетическими особенностями кластеров [17]. В частности, 4 архети-

па заболевания были определены с использованием 32 клинических переменных у ≈800 человек с впервые диагностированным СД2. Были получены количественные показатели кластеризации, присвоенные каждому участнику. Архетипы различались по скорости прогрессирования заболевания, значениям шкалы генетического риска (GRS), циркулирующим омиксным биомаркерам и фенотипической стабильности в течение 36-месячного периода наблюдения. При этом некоторые пациенты соответствовали определенному архетипу, тогда как другие имели комбинированную этиологию заболевания и не укладывались в единый паттерн. Определенные архетипы были связаны с различными этиологическими процессами: секреция инсулина (архетип А), ожирение (архетипы В, С и D), инсулинорезистентность (архетипы С и D), дислипидемия (архетипы С и D), снижение чувствительности β-клеток к глюкозе (архетип D). Анализ разделенных GRS (pGRS) помог дифференцировать первичные дефекты, ассоциированные с каждым архетипом СД2. Архетип А (инсулин-чувствительный) характеризовался относительно высокой чувствительностью к инсулину и меньшей массой тела, что, вероятно, связано с более низким генетическим риском ожирения (низкий BMI-pGRS) или влиянием факторов окружающей среды; при этом он ассоциирован с генетическими маркерами сниженной секреции инсулина. Архетип С (тучный и инсулинорезистентный) формируется, несмотря на низкий общий генетический риск, особенно в отношении дисфункции β-клеток, что указывает на ведущую роль в его развитии инсулинорезистентности, обусловленной преимущественно средовыми факторами, и подтверждается высокими уровнями лептина и тирозина. Архетип D (глобально тяжелый) не имеет четкой генетической основы, но ассоциирован с наиболее выраженными метаболическими нарушениями (высоким содержанием жира в печени, дислипидемией, артериальной гипертензией), наиболее быстрым прогрессированием заболевания и высокими уровнями маркеров воспаления, триглицеридов и аминокислот с разветвленной цепью. Архетип В (тучный и инсулин-чувствительный) связан с более высоким риском СД2 из-за ожирения (подтверждено высоким BMI-pGRS), но при этом характеризуется благоприятным липидным профилем, что соответствует фенотипу метаболически здорового ожирения. Анализ смешанных групп с сочетанной этиологией продемонстрировал сложное взаимодействие между архетипами заболевания: например, архетип А доминирует над архетипом С в плане влияния ИМТ, тогда как архетип С в большей степени влияет на уровень инсулина и гликемии, а архетип D – на уровень HbA1c и глюкозы. Перевод этих фенотипических паттернов в прогноз прогрессирования заболевания оказался сложной задачей из-за комплексного взаимодействия между архетипами смешанной этиологии и проводимым лечением.

Методы генетической кластеризации

В качестве альтернативы подходам, основанным на клинических переменных, предлагаются методы генетической кластеризации, которые используют стабильную и не зависящую от времени природу генома для стратификации пациентов с СД2. Данные полногеномных исследований ассоциаций (GWAS) выявили сотни локусов, связанных с риском развития СД2, однако большинство из них расположены в некодирующих регионах, и их вклад в патогенез заболевания остается не до конца изученным [2–6]. Генетическая кластеризация помогает преодолеть это ограничение, группируя варианты на основе общих паттернов ассоциации с множеством клинических признаков, что дает возможность выявлять скрытые общие механизмы заболевания. Например, анализ кластеров вариантов, ассоциированных с инсулинорезистентностью, позволил выделить подгруппу аллелей, связанных с липодистрофическим распределением жира, которые влияют на уровни инсулина, триглицеридов и ЛПВП [18]. Такой принцип, основанный на молекулярно-генетическом профилировании, предлагает единую основу для классификации пациентов, которая не зависит от давности заболевания или проводимого лечения и может способствовать выявлению новых биологических маркеров для более точной диагностики и персонализированной терапии СД2.

В работе Udler M.S. et al. с помощью байесовской неотрицательной матричной факторизации 94 генетических варианта были сгруппированы в 5 процесс-специфичных полигенных шкал риска (pPRS), соответствующих различным тканеспецифичным энхансерам и отражающих ключевые механизмы заболевания: два кластера были связаны со снижением функции β -клеток и различались между собой высоким и низким уровнем проинсулина, а три – с ожирением, липодистрофическим распределением жира и дисметаболизмом липидов в печени, указывающими на клеточную инсулинорезистентность [19]. Более высокие pPRS были связаны с повышенным артериальным давлением (АД), поражением коронарных артерий и инсультами. GRS кластеров β -клеточной функции и липодистрофии оказались ассоциированы с повышенной опасностью возникновения ишемического инсульта и его подтипов (инсульта, связанного с поражением крупных артерий и мелких сосудов), но не с кардиоэмболического инсульта. Кластер липодистрофии обнаружил значимую связь с повышением АД (как систолического, так и диастолического) и с увеличением уровня альбуминурии, что говорит о его роли в формировании почечной дисфункции. Кластер печень/липиды продемонстрировал парадоксальную ассоциацию: его повышенные значения были связаны со снижением рСКФ, что характерно для диабетической болезни почек, но при этом также ассоциировались с пониженным уровнем альбуминурии, что не типично для классического течения нефропатии.

При этом ни один из кластеров не был ассоциирован с риском развития ХБП (рСКФ <60 мл/мин./1,73 м²).

Аналогично Mahajan A. et al. применили мягкую кластеризацию и выделили три основных патофизиологических процесса в развитии СД2 [6]. Первый кластер включал 9 локусов риска СД2, которые имеют сильные ассоциации с ИМТ и дислипидемией. В эту группу вошли 3 новых кодирующих сигнала: *PNPLA3*, *POC5* и *BPTF*. Анализ показал, что влияние на риск развития СД2 в локусах *POC5* и *BPTF*, вероятно, опосредовано их первичным эффектом в отношении увеличения массы тела. Второй кластер включил 39 локусов, многофакторные профили которых указывают на первичный эффект, связанный с секрецией инсулина. В эту группу вошли четыре новых сигнала от кодирующих вариантов: *ANKK1*, *ZZEF1*, *TTLK1* и *ZHX3*. Третий кластер объединил 23 локуса с первичными эффектами в отношении действия инсулина, включая сигналы в локусах *KIF9*, *PLCB3*, *CEP68*, *TPCN2*, *FAM63A* и *PIM3*. Для большинства вариантов в этой категории аллель риска СД2 был ассоциирован с более низким ИМТ, а сигналы ассоциации становились более выраженными после поправки на этот параметр. У некоторых из этих локусов аллели риска также были ассоциированы с более высоким соотношением окружности талии и бедер и более низким процентом содержания жира, что указывает на задействование механизма, связанного с ограниченной способностью периферической жировой ткани к накоплению жира.

Исследование Smith K. et al. с использованием мягкой кластеризации на данных GWAS 1,4 млн человек различных популяций выявило 12 генетических кластеров, из которых 3 были связаны с инсулиновой недостаточностью (β -клетки 1, β -клетки 2, проинсулин), 7 – с инсулинорезистентностью (ожирение, липодистрофия 1, липодистрофия 2, гиперинсулинемия, холестерин, печень-липиды, щелочная фосфатаза (-)) и 2 – с механизмами, которые в настоящее время неясны (билирубин и глобулин, связывающий половые гормоны, – липопротеин А) [20]. Примечательно, что кластеры, ассоциированные с резистентностью к инсулину, имели значительные различия в зависимости от генетической популяции; это свидетельствует о существенной роли этнического происхождения в формировании данного патогенетического компонента. У лиц из восточной Азии обнаружена значительно более высокая доля липодистрофического PRS. При этом риск развития СД2 в европейской популяции возрастал при ИМТ 30 кг/м², а в восточноазиатской – уже при ИМТ 24,2 кг/м². Ряд кластеров в данном исследовании продемонстрировал значимые ассоциации с развитием коморбидных заболеваний. Так, кластеры «липидистрофия 1» и «липидистрофия 2» были связаны с повышенным риском ИБС, ХБП, артериальной гипертензии и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). Более того, кластер

«липидистрофия 1» ассоциировался с увеличением висцеральной жировой ткани (VAT) и соотношения «талия – бедра», а также с номинально значимым возрастанием риска диабетической ретинопатии. Кластер «холестерин», включающий локусы количественных признаков экспрессии (eQTL) для гена *HMGCR* (молекулярной мишени статинов), неожиданно показал ассоциацию со снижением риска ИБС, но в то же время и с повышением вероятности развития СД2, что согласуется с известным эффектом статинов. Кластер гиперинсулинемии был связан с повышенным риском ИБС (рис. 2). Наряду с этим были выявлены и межкластерные половые различия: ассоциация кластера «холестерин» со снижением уровня ЛПНП оказалась более выражена у женщин, у них же большую выраженность имела связь кластера «липидистрофия 1» с соотношением «талия / бедра».

Suzuki K. et al., проанализировав данные GWAS более 400 тыс. пациентов с СД2 и 2,1 млн человек без диабета, расширили число локусов, ассоциированных с СД2, до 611 и с помощью машинного обучения (k-means с итеративной множественной импутацией) сгруппировали сигналы в 8 групп, связанных с кардиометаболическими признаками [21]. Эти кластеры по-разному обогащены специфичными для типов клеток областями открытого хроматина в специфических клетках (островки поджелудочной железы, адипоциты, эндотелий, энтероэндокринные клетки). Производные кластер-специфические PRS затем ассоциировали на предмет связи с риском ИБС, заболеваний периферических артерий и терминальной диабетической нефропатии в разных популяциях. Было обнаружено, что кластер ожирения положительно ассоциирован с рядом макрососудистых исходов: ИБС, заболеванием периферических артерий, а также с терминальной стадией диабетической нефропатии и госпитализацией по поводу сердечной недостаточности. Кроме того, этот кластер был связан с более ранним возрастом дебюта СД2. В противоположность этому кластер «β-клетки + проинсулин» продемонстрировал отрицательную ассоциацию (т.е. протективный эффект) в отношении ИБС, терминальной нефропатии, сердечно-сосудистой смерти, основных сердечно-сосудистых событий и инфаркта миокарда. Для микроальбуминурии также наблюдалось разнонаправленное действие: положительная ассоциация с кластером ожирения и отрицательная – с кластером β-клеток. В отличие от этих специфических ассоциаций, пролиферативная диабетическая ретинопатия не была связана с каким-либо отдельным кластером, но показала сильную положительную связь с общей PRS СД2, что подтверждает ведущую роль гипергликемии и общего влияния вариантов риска в развитии этого микрососудистого осложнения. Исследователи также проанализировали данные 6 клинических испытаний TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Study Group, включавших 29 827 пациентов европей-

ского происхождения с СД2. Наиболее сильная ассоциация наблюдалась для риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: кластер ожирения был связан с повышением этого риска на 15%, тогда как кластер «β-клетки + проинсулин», напротив, ассоциировался со снижением данного показателя на 10%. Сходные закономерности прослеживались и для других исходов: кластер «β-клетки + проинсулин» оказался отрицательно ассоциирован с сердечно-сосудистой смертью (ОР 0,90), основными сердечно-сосудистыми событиями (ОР 0,94) и инфарктом миокарда (ОР 0,94). Для микроальбуминурии также подтвердилось разнонаправленное действие кластеров: кластер ожирения повышал ее риск (ОР 1,06), тогда как кластер «β-клетки + проинсулин», напротив, снижал (ОР 0,95). В целом же по всем исходам прослеживался устойчивый тренд положительной ассоциации с кластером ожирения и отрицательной – с кластером «β-клетки + проинсулин», что полностью согласуется с результатами ретроспективных GWAS в различных популяциях. Помимо этого, авторы обнаружили ассоциацию общего показателя rPRS с более ранним возрастом начала заболевания, с неоднородными эффектами в разных этнических группах. Интересно, что даже после корректировки на общий показатель rPRS кластер ожирения оказался значительно связан с более ранним возрастом начала заболевания, при этом не было обнаружено признаков неоднородности в разных этнических группах.

Терапевтические стратегии для основных кластеров СД2

Традиционные алгоритмы выбора сахароснижающей терапии при СД2 долгое время основывались преимущественно на соображениях экономической рациональности, профиле безопасности лекарственных средств и наличии сопутствующих заболеваний. Современные клинические рекомендации подчеркивают важность персонализированного подхода к выбору сахароснижающей терапии с учетом возраста, ИМТ, наличия сердечно-сосудистых и почечных осложнений [22–24]. Однако эти рекомендации все еще не в полной мере учитывают патофизиологическую гетерогенность СД2. Такой подход, хотя и учитывает коморбидный фон пациента, не принимает во внимание индивидуальные патофизиологические механизмы, лежащие в основе заболевания. Внедрение кластерной стратификации открывает новые возможности для персонализированного подхода к выбору терапии, позволяя назначать лечение, которое будет нацелено на конкретные звенья патогенеза, характерные для каждого подтипа диабета.

Пациенты кластера SIDD характеризуются абсолютным или относительным дефицитом инсулина и высоким риском микроангиопатических осложнений, прежде всего ретинопатии и нейропатии. Исходя из этого, краеугольный камень лечения в данном

			Ассоциативные гены	Связанные коморбидные состояния	Предпочтительные группы препаратов	
Недостаточность инсулина	β-клетки 1	β-клеточная функция, гомеостаз глюкозы	<i>CDKAL1, C2CD4A, HHEX, ST6GAL1, LDHB, TET2</i>	ИБС, ишемический инсульт		
	β-клетки 2	β-клеточная функция, процессинг инсулина	<i>GCK, TCF7L2, SLC30A8, SLC2A2, ADCY5, DGKB</i>			
	Проинсулин	Синтез инсулина	<i>ARAP1/STARD10, VEGFA</i>			
Инсулино-резистентность	Ожирение	Инсулино-резистентность, вызванная ожирением	<i>FTO/FTO, MC4R</i>	АГ		
	Гиперинсулинемия	Секреция инсулина, воспаление	<i>PDE3A, RBM6, TRAF3, CNTN2</i>		арГПП1	
	Холестерин	Метаболизм холестерина	<i>APOE, NECTIN2, TM6SF2, POLK/HMGSR</i>	Относительный риск ИБС		
	Липодистрофия 1	Инсулинорезистентность, опосредованная распределением жировой ткани	<i>VEGFA, CCFC92, CITED2, GRB14/COBLL1</i>	↓ИМТ, ↓ЛПВП, ↑ТГ, ↑висцерального жира и ↑ОТ/ОБ Риск ИБС, ишемического инсульта, ХБП, АГ и НАЖБП Ретинопатия	Тиазолидиндионы Ингибиторы VEGF	
	Липодистрофия 2	Стеатоз печени	<i>PNPLA3, PARG, IRS1, PEPD, ANKRD55</i>	ХБП, АГ и НАЖБП Ретинопатия		
	Печень-липиды	Метаболизм печень-липиды	<i>GCKR, FADS1, PPI5K1</i>	Снижение СКФ с нормоальбуминурией		
		Щелочная фосфатаза (-)	Активность ЩФ	<i>ABO, FADS1</i>		
	Неизвестный механизм	Билирубин	Метаболизм билирубина	<i>UGT1A3</i>		Секвестранты желчных кислот
		ГСПГ-ЛпА	Метаболизм ГСПГ-ЛпА	<i>SHBG, SLC22A3, STAG1</i>	Снижение СКФ	

Рисунок 2. Генетические кластеры сахарного диабета 2 типа. Адаптировано из [20]

Figure 2. Genetic clusters of type 2 diabetes mellitus. Adapted from [20]

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; ЛпА – липопротеин А; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер; ХБП – хроническая болезнь почек; МАЖБП – метаболически ассоциированная болезнь печени; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

случае — достижение строгого гликемического контроля, часто требующее раннего назначения инсулина или секретагогов инсулина (производных сульфонилмочевин) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) [22]. Если секретагоги не обеспечивают адекватного контроля гликемии, переход на инсулинотерапию становится неизбежным. Применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) у этой категории пациентов должно проводиться осторожно, после тщательной оценки соотношения пользы (потенциальное снижение риска сердечной недостаточности и диабетической болезни почек) и рисков (кетацидоз, саркопения), особенно у худых пациентов [25].

Для кластера SIRD типичны выраженная инсулинорезистентность, высокий риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых событий и диабетической болезни почек, а также частая ассоциация с МАЖБП. Патогенетически обоснованной стратегией здесь выступает снижение инсулинорезистентности и коррекция связанных с ней метаболических нарушений. Базовым немедикаментозным вмешательством служит снижение массы тела на 3–5% за счет модификации образа жизни. В фармакотерапии приоритет отдается иНГЛТ-2 и арГПП-1 [26]. Эти классы препаратов, наряду с тиазолидиндионами (пиоглитазоном), обладают инсулиносенсибилизирующим действием и способны влиять на ключевые звенья патогенеза SIRD, в том числе улучшать функцию жировой ткани, снижать активность воспаления и уменьшать содержание эктопического жира (висцерального, в печени и скелетных мышцах). Воздействие на эктопическое ожирение рассматривается как мощная стратегия профилактики почечных и сердечно-сосудистых осложнений у этого контингента больных.

Подходы к лечению пациентов кластера MOD базируются на коррекции избыточной массы тела [16]. Поскольку гликемический контроль у них относительно хорош, а риск микрососудистых осложнений не высок, препаратом первой линии для них остается метформин, если цели терапии не достигаются изменением образа жизни. При необходимости усиления терапии предпочтительны препараты, способствующие снижению веса, такие как иНГЛТ-2.

У кластера MARD на первый план выходят гериатрические синдромы и риски, связанные с пожилым возрастом: высокая уязвимость к гипогликемиям, падениям, переломам, когнитивным нарушениям и полипрагмазии [27]. Стратегия лечения у таких больных должна быть максимально простой и безопасной. Применение инсулина и секретагогов инсулина следует минимизировать из-за высокой вероятности развития гипогликемических состояний, которые могут приводить к падениям, переломам и усугублению когнитивной дисфункции. Предпочтение отдается препаратам с низким риском гипогликемии, таким как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (чей прием, по данным

метаанализов, ассоциирован с наименьшим риском деменции) или метформин, с тщательным контролем всех коморбидных состояний.

Терапия на основе генетической стратификации

Более глубокое понимание генетической архитектуры СД2, позволившее выделить 8 физиологических кластеров заболевания на основе ассоциаций с кардиометаболическими признаками, открывает путь к еще более тонкому подбору терапии. Так, инсулиновые сенситайзеры (метформин и пиоглитазон) имеют наибольшую эффективность у пациентов с инсулинорезистентностью, обусловленной ожирением, а также у больных с печеночным стеатозом и липотоксичностью (характерными для генетического кластера печеночно-липидного обмена) [28]. У пациентов с ранней дисфункцией β -клеток, а также у лиц с центральным ожирением, алиментарной гиперинсулинемией и повышенным сердечно-сосудистым риском наиболее эффективны арГПП-1 (лираглутид, семаглутид) [29–31]. Их преимущества распространяются и на пациентов со смешанным метаболически-воспалительным профилем, в том числе лиц с МАЖБП. Для пациентов с доминирующим иммунно-воспалительным фенотипом (повышение уровня интерлейкина 6, С-реактивного белка) в будущем могут рассматриваться препараты, таргетно воздействующие на воспаление, такие как антагонисты интерлейкина 1 β или ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, либо пиоглитазон с его иммуномодулирующими свойствами [28, 32].

Таким образом, персонализированный подход, основанный на выделении клинических и генетических кластеров СД2, позволяет не просто назначать лечение, влияющее на риски осложнений заболевания, но и воздействовать на первопричину метаболических нарушений у конкретного пациента, стратифицировать риски и выбирать оптимальную стратегию для предотвращения как микро-, так и макрососудистых осложнений. Интеграция молекулярных, генетических и клинических маркеров обещает в будущем сделать границы между кластерами более четкими, а алгоритмы лечения еще более точными и эффективными.

Заключение

Кластерная стратификация СД2 представляет собой перспективное направление, способное трансформировать существующие подходы к диагностике, прогнозированию и лечению этого гетерогенного заболевания. Интеграция фенотипических и генетических методов кластеризации позволяет преодолеть ограничения традиционной классификации диабета и перейти от унифицированных алгоритмов ведения пациентов к персонализированным стратегиям, учитывающим индивидуальные патофизиологические механизмы.

Ключевым достижением последних лет стала валидация кластерной классификации диабета в многочисленных популяционных когортах и клинических исследованиях. Выделенные подтипы заболевания демонстрируют воспроизводимость в различных этнических группах, от скандинавских до азиатских популяций, что подтверждает их фундаментальную биологическую значимость. При этом выявлены важные популяционные особенности, такие как более высокая распространенность инсулинодефицитных фенотипов СД2 в азиатских когортах и инсулинорезистентных в европейских, что необходимо учитывать при интерпретации результатов и разработке локальных клинических рекомендаций.

Генетические методы кластеризации существенно расширили понимание молекулярных основ гетерогенности СД2. Были выделены физиологические кластеры, соответствующие дисфункции β -клеток (включая множественные подтипы), ожирению, липодистрофии, печеночно-липидному метаболизму и инсулинорезистентности. Разработка pPRS открыла перспективы для персонализированного прогнозирования, продемонстрировав, что кластер ожирения ассоциирован с повышенным риском ИБС, заболеваний периферических артерий и сердечной недостаточности, тогда как кластер β -клеток протективен в отношении этих исходов.

Установленные ассоциации между кластерами СД2 и риском развития осложнений имеют прямое клиническое значение. SIDD характеризуется максимальным риском диабетической ретинопатии и наиболее бы-

стрым прогрессированием заболевания, что обосновывает необходимость раннего достижения строгого гликемического контроля и низкого порога для назначения инсулинотерапии соответствующим пациентам. SIRD ассоциирован с наивысшим риском ХБП, терминальной почечной недостаточности, сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, что определяет приоритетное использование иНГЛТ-2 и арГПП-1 у этой категории больных. MOD, в свою очередь, требует фокуса на снижение массы тела, тогда как MARD – на минимизации риска гипогликемий и учете гериатрических особенностей.

Несмотря значительный прогресс, в данной области сохраняется ряд нерешенных проблем и ограничений. Отсутствие стандартизации методов кластеризации СД2 затрудняет сравнение результатов различных исследований. Необходима дальнейшая валидация кластерной классификации в проспективных исследованиях с оценкой исходов и ответа на терапию. Остается открытым вопрос и о динамике кластерной принадлежности пациентов в процессе прогрессирования заболевания и под влиянием лечения. Внедрение кластерной стратификации в клиническую практику потребует создания доступных инструментов для определения кластерной принадлежности на основе рутинно доступных клинико-лабораторных показателей, обучения врачей интерпретации результатов и разработки четких алгоритмов принятия терапевтических решений.

Литература/References

- Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: A data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361–69. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- Mohlke KL, Boehnke M. Recent advances in understanding the genetic architecture of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet.* 2015;24(R1):R85–R92. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv264>
- Scott RA, Scott LJ, Mägi R, Marullo L, Gaulton KJ, Kaakinen M, et al.; DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans. *Diabetes.* 2017;66(11):2888–902. <https://doi.org/10.2337/db16-1253>
- Bonas-Guarch S, Guindo-Martínez M, Miguel-Escalada I, Grarup N, Sebastian D, Rodriguez-Fos E, et al. Re-analysis of public genetic data reveals a rare X-chromosomal variant associated with type 2 diabetes. *Nat Commun.* 2018;9(1):321. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02380-9>
- Gaulton KJ, Ferreira T, Lee Y, Raimondo A, Mägi R, Reschen ME, et al.; DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. Genetic fine mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. *Nat Genet.* 2015 Dec;47(12):1415–25. <https://doi.org/10.1038/ng.3437>
- Mahajan A, Wessel J, Willems SM, Zhao W, Robertson NR, Chu AY, et al. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2018 Apr;50(4):559–71. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0084-1>
- Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Böhnhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: A 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):684–94. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1)
- Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):9–11. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30316-4)
- Kahkoska AR, Geybels MS, Klein KR, Kreiner FF, Marx N, Nauck MA, et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1537–47. <https://doi.org/10.1111/dom.14063>
- Pigeyre M, Hess S, Gomez MF, Asplund O, Groop L, Paré G, et al. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: A report from the ORIGIN trial. *Diabetologia.* 2022;65(1):206–15. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05567-4>
- Varghese JS, Narayan KMV. Ethnic differences between Asians and non-Asians in clustering-based phenotype classification of adult-onset diabetes mellitus: A systematic narrative review. *Prim Care Diabetes.* 2022;16(6):853–56. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.09.007>
- Prasad RB, Asplund O, Shukla SR, Wagh R, Kunte P, Bhat D, et al. Subgroups of patients with young-onset type 2 diabetes in India reveal insulin deficiency as a major driver. *Diabetologia.* 2022;65(1):65–78. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05543-y>
- Misra S, Wagner R, Ozkan B, Schon M, Sevilla-Gonzalez M, et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: A systematic review. *Commun Med (Lond).* 2023;3(1):138. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00360-3>
- Slieker RC, Donnelly LA, Fitipaldi H, Bouland GA, Giordano GN, Akerlund M, et al. Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: An IMI-RHAPSODY study. *Diabetologia.* 2021;64(9):1982–89. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05490-8>
- Aoki Y, Hamren B, Clegg LE, Bouland GA, Giordano GN, Akerlund M, et al. Assessing reproducibility and utility of clustering of patients with type 2 diabetes and established CV disease (SAVOR -TIMI 53 trial). *PLoS One.* 2021;16(11):e0259372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259372>
- Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: An analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(6):442–51. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30087-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30087-7)
- Wesolowska-Andersen A, Brorsson CA, Bizzotto R, Mari A, Tura A, Koivula R, et al. Four groups of type 2 diabetes contribute to the etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT study. *Cell Rep Med.* 2022;3(1):100477. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100477>
- Yaghoobkar H, Scott RA, White CC, Zhang W, Speliotes E, Munroe PB, et al. Genetic evidence for a normal-weight “metabolically obese” phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(12):4369–77. <https://doi.org/10.2337/db14-0318>
- Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, Bonas-Guarch S, Cole JB, Chiou J, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLoS Med.* 2018;15(9):e1002654. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002654>
- Smith K, Deutsch AJ, McGrail C, Kim H, Hsu S, Huerta-Chagoya A, et al. Multi-ancestry polygenic mechanisms of type 2 diabetes. *Nat Med.* 2024;30(4):1065–74. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02865-3>

21. Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature*. 2024;627(8003):347–57. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07019-6>
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S183–S215. <https://doi.org/10.2337/dc26-S009>
23. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–66. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
24. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. Сахарный диабет. 2025;26(2S):1–157. [Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYu. 12th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2025;26(2S):1–157 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM13042>
25. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
26. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
27. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 13. Older adults: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S277–S296. <https://doi.org/10.2337/dc26-S013>
28. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. *J Diabetes*. 2024;16(10):e70014. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.70014>
29. Lee E, Korf H, Vidal-Puig A. An adipocentric perspective on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023;78(5):1048–62. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.024>
30. Luna-Marco C, Iannantuoni F, Hermo-Argibay A, Devos D, Salazar JD, Víctor VM, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2024;213:19–35. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.015>
31. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Rambaldi PF, Fumagalli C, Marfella LV, et al. GLP-1 receptor agonists-SGLT-2 inhibitors combination therapy and cardiovascular events after acute myocardial infarction: An observational study in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02118-6>
32. Ruscitti P, Berardicurti O, Cipriani P, Giacomelli R; TRACK study group. Benefits of anakinra versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: Long-term findings from participants further followed-up in the TRACK study, a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):403–6. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/physq7>

Рукопись получена 29.01.2026. Рецензия получена 27.03.2026. Принята к публикации 07.04.2026.

Received: 29.01.2026. Revision Received: 27.03.2026. Accepted: 07.04.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Демидова Т.Ю. — концепция и дизайн статьи, обзор литературы, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Титова В.В. — сбор и обработка материала, написание текста, перевод на английский язык, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Tatiana Yu. Demidova — article concept and design, literature review, text editing, approval of the final version of the article.

Victoria V. Titova — collection and processing of the material, writing of the text, translation into English, editing, approval of the final version of the article.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Титова Виктория Викторовна ✉ — ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: Российская Федерация, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

AUTHORS INFO

Tatyana Yu. Demidova — Dr. Sci (Med.), professor. Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Victoria V. Titova ✉ — assistant at the Department of endocrinology of the Institute of clinical medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru



© Сарычева К.М., Никитин И.Г., 2026

Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа: современные подходы к терапии



Сарычева К.М. ✉, Никитин И.Г.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени, которое характеризуется накоплением липидов в гепатоцитах, вызванным метаболическими нарушениями. Эта болезнь широко распространена по всему миру, и ее подлинные масштабы начинают оцениваться только сейчас. В связи с эпидемией ассоциированных с ней заболеваний, таких как ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2), вопросы патогенеза и лечения НАЖБП приобретают все большую актуальность. Основными патофизиологическими механизмами НАЖБП выступают инсулинорезистентность, глюкотоксичность и липотоксичность, нарушение метаболизма инсулина, что объясняет взаимосвязь между НАЖБП и СД2. В данный момент активно ищутся новые подходы к медикаментозной коррекции НАЖБП. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) являются современным классом препаратов, которые используются для лечения СД2 и широкого круга связанных с ним осложнений (например, хронической болезни почек или сердечной недостаточности). Механизм действия иНГЛТ-2 основан на снижении реабсорбции глюкозы почками и увеличении выведения глюкозы с мочой путем подавления двух переносчиков глюкозы в почках: натрий-глюкозному котранспортеру 1 и 2 типа (SGLT1 и SGLT2). Использование этой группы лекарственных средств уже вышло за рамки эндокринной патологии, в связи их доказанными кардио- и нефропротективными свойствами. В связи с улучшением метаболического профиля на фоне их приема активно обсуждается вопрос об использовании иНГЛТ2 в качестве самостоятельных средств терапии НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, инсулинорезистентность

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Сарычева К.М., Никитин И.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа: современные подходы к терапии. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):58–65.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-08>



Non-alcoholic fatty liver disease in people with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: Modern approaches to therapy

Kseniia M. Sarycheva ✉, Igor G. Nikitin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic liver disease characterized by the accumulation of lipids in hepatocytes caused by metabolic disorders. This disease is widespread all over the world, and its scale is only now beginning to be assessed. Due to the epidemic of associated diseases such as obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM2), the issues of the pathogenesis and treatment of NAFLD are becoming increasingly relevant. The main pathophysiological mechanisms of NAFLD are insulin resistance, glucotoxicity and lipotoxicity, and impaired insulin metabolism, which explains the relationship between NAFLD and T2DM. At the moment, new approaches to the drug correction of NAFLD are being actively sought. Sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors are a modern class of drugs that are used to treat T2DM2 and a wide range of related complications, such as chronic kidney disease or heart failure. The mechanism of action of SGLT2 inhibitors is based on a decrease in glucose reabsorption by the kidneys and an increase in glucose excretion in the urine by suppressing two glucose transporters in the kidneys: sodium-glucose cotransporter types 1 and 2 (SGLT1 and SGLT2). The use of this group of drugs has already gone beyond endocrine pathology, due to their proven cardio- and nephroprotective properties. Due to the improvement of the metabolic profile when using them, the question of using SGLT2 inhibitors as an independent therapy for NAFLD is being actively discussed.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, insulin resistance

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Sarycheva KM, Nikitin IG. Non-alcoholic fatty liver disease in people with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: Modern approaches to therapy. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):58–65.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-08>

Неалкогольная жировая болезни печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени, характеризующееся накоплением липидов более чем в 5% гепатоцитов при условии, что отсутствует вторичная причина для развития стеатоза печени [1].

НАЖБП протекает в несколько стадий. Стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляют собой два различных патологических состояния (фенотипа) с различным прогнозом [2].

Начальной стадией НАЖБП выступает стеатоз. Для этого состояния характерно отсутствие воспалительного процесса в печени и гистологическое определение макро- и мелкокапельной жировой дистрофии. Стеатоз печени имеет благоприятное течение [2]. Следующей стадией является НАСГ, который представляет собой прогрессирующее заболевание печени. Морфологически он характеризуется жировой дистрофией и воспалительной инфильтрацией с участками очагового некроза гепатоцитов. НАСГ потенциально может приводить к фиброзу и циррозу печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциноме (ГКЦ), трансплантации печени и летальному исходу. НАЖБП и НАСГ ухудшают качество жизни пациентов, так как влияют на состояние их здоровья и требуют больших экономических затрат [3].

В связи с большим количеством факторов, влияющих на патогенез жировой болезни печени и неоднородностью пациентов, а также неточностью в терминологии, возникла необходимость в переоценке номенклатуры НАЖБП. В 2020 г. ученые Eslam M., Sanyal A.J. и George J. предложили новый термин для этой группы заболеваний — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП; англ. — Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease) (MAFLD) [4]. Новое название, по мнению ряда исследователей, более полно отражает состояние организма, влияющее на развитие жировой болезни печени. В своей работе авторы подняли проблему корректности терминологии жировой болезни печени, поскольку, с их точки зрения, устаревшая номенклатура не отражает накопленные на сегодняшний день знания в этой области. Кроме того, гетерогенность пациентов с НАЖБП является препятствием на пути правильной диагностики и эффективных методов лечения. НАЖБП ранее описывалась как «диагноз исключения», который устанавливается при условии отсутствия вирусного, лекарственного, аутоиммунного, алкогольного поражения печени. Eslam M., Sanyal A.J. и George J. считают, что это заболевание должно быть «диагнозом включения», а также что жировая болезнь печени может сосуществовать одновременно с другими патологическими состояниями печени. Таким образом, жировая болезнь печени представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которую нельзя лечить единым способом. Важно отметить, что недостаточное разделение этой группы заболеваний может привести к неправильному отбору клинических исследований и их анализа [4].

В 2023 г. состоялся пересмотр номенклатуры НАЖБП. Три крупные ассоциации, такие как Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Латиноамериканская ассоциация по изучению заболеваний печени (Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado, ALEN), курировали эту работу с привлечением специалистов из других областей медицины и промышленности. Учеными была предложена новая концепция терминологии, суть которой заключалась в выделении общего «зонтичного» термина «жировая болезнь печени» и разделением ее на такие группы заболеваний, как МАЖБП, алкогольная болезнь печени (АБП), МАЖБП в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя (МетАБП), жировая болезнь печени специфической этиологии, криптогенная жировая болезнь печени. Данная терминология отражает этиологические аспекты заболевания. Целью пересмотра и принятия новой номенклатуры было повышение осведомленности о болезни и уменьшение использования стигматизирующих терминов среди врачей и пациентов. Авторы подчеркивают, что вышеизложенная концепция не является статичной и по мере изучения патофизиологии и факторов риска болезни возможно ее изменение [5].

По мере роста распространенности таких заболеваний, как ожирение и сахарный диабет, увеличивается и вероятность развития НАЖБП [3]. Масштабы «эпидемии» НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) только сейчас начинают оцениваться в полной мере, хотя этот вопрос назревал несколько десятилетий [2].

Глобальная распространенность НАЖБП по всему миру составляет примерно 25%. Наиболее часто она встречается в странах Южной Америки и Среднего Востока, где ее частота достигает 30%. Среди европейского населения этот показатель равен 24% [6]. Можно заметить, что распространенность НАЖБП схожа с распространенностью ожирения; малоактивный образ жизни и избыточное потребление калорий ведут к развитию не только ожирения, но и способствуют развитию НАЖБП [7]. В связи с эпидемией ожирения и СД2 среди лиц молодого возраста частота встречаемости НАЖБП у детей и молодых людей (в возрасте 6–29 лет) варьирует от 10 до 20%. Заболеваемость НАЖБП с начала 2000-х гг. возросла примерно на 40% [8].

Недавние исследования показывают, что в США более 70% пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеют стеатоз печени, при этом данный показатель увеличивается до 90% у людей с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м² [2]. По прогнозам, в течение следующих 20 лет на НАСГ, ассоциированный с СД2, будет приходиться 29% всех трансплантаций печени и 812 000 смертей, связанных с заболеваниями печени.

Отметим, что при расчете этого прогноза не учитывались микро- и макрососудистые осложнения, потенциально утяжеляющие течение сахарного диабета и НАСГ [9].

По данным исследования DIREG2, распространенность неалкогольной болезни печени на территории России среди пациентов амбулаторного звена достигает 37,3%. Наиболее часто встречаемым ее фенотипом является стеатоз, который регистрируется в 80% случаев. При этом стеатогепатит был диагностирован у 16,8%, ЦП – у 2,9% пациентов с НАЖБП. НАЖБП среди жителей России наиболее часто ассоциирована с избыточным весом и ожирением, дислипидемией. Эту зависимость выявляют в 70% на территории всех субъектов РФ. Важно подчеркнуть, что от 30 до 50% пациентов с НАЖБП также имеют дополнительный фактор риска повреждения печени – избыточное употребление алкогольных напитков. Это необходимо учитывать при подборе терапии таким больным [10].

Концепция развития НАЖБП постоянно меняется в соответствии с получением новых результатов исследований. Длительное время основой патогенеза НАЖБП была «теория двух ударов», согласно которой заболевание протекает ступенчато. «Первым ударом» считают накопление в гепатоцитах большого количества свободных жирных кислот, триглицеридов с формированием жирового стеатоза. Далее свободные жирные кислоты и реактивные формы кислорода, являясь продуктом пероксидного окисления липидов, вызывают повреждение клеточных структур и мембран. Оксидативный стресс, активация провоспалительных цитокинов, нарушение функции митохондрий способствуют некрозу и апоптозу гепатоцитов и формированию НАСГ и последующему фиброзу печени [11].

В настоящее время разработана «теория множественных ударов», которая более полно отражает сложный процесс возникновения и прогрессирования НАЖБП. Согласно этой теории, болезнь печени формируется под действием факторов внешней среды и эндогенных причин, протекающих в организме одновременно. К внутренним факторам ее развития относят инсулинорезистентность, оксидативный стресс и стресс на эндоплазматической сети, нарушение кишечной флоры и др. В настоящее время актуальным предметом изучения в формировании НАЖБП является генетическая детерминированность пациентов. Следует выделить важную роль в патогенезе НАЖБП избыточного потребления продуктов с повышенной калорийностью. В условиях повышенного поступления энергии в гепатоцитах усиливается липогенез, что вызывает оксидативный стресс, который отражает несоответствие между наличием активных форм кислорода (АФК) и клеточной антиоксидантной системой. Этот дисбаланс приводит к изменению функции клеток и последующему их повреждению, формированию стеатоза печени и прогрессированию НАЖБП [12].

Особенности течения НАЖБП у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД2

НАЖБП и СД2 часто протекают вместе. По некоторым данным, 70% пациентов с диабетом могут иметь НАЖБП, в то время как распространенность подтвержденного при помощи биопсии НАСГ, у больных с диабетом и нормальными показателями функции печени составляет 20%. По оценкам зарубежных исследований, у 5–7% пациентов с СД2 имеется прогрессирующий фиброз печени [13].

Связь между СД2 и НАЖБП сложна и двунаправленна: одно заболевание ухудшает течение и прогноз другого, и наоборот. Увеличение компонентов метаболических нарушений способствует более быстрому прогрессированию заболеваний печени и, как следствие, более высокому риску смертности. Установлено, что наличие НАЖБП выступает независимым фактором риска повышенной смертности [2]. В исследовании пациентов, которым была проведена биопсия печени во время выполнения абдоминальных операций, ИМТ и уровень абдоминального жира сильно коррелировали с НАСГ [14].

Наличие у пациента НАЖБП и СД2 также связано с нарушенным метаболическим профилем (т.е. худшими показателями углеводного обмена, дислипидемией и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний), с увеличением частоты микро- и макрососудистых осложнений, прогрессированием НАЖБП. Сосуществование НАЖБП и СД2 может также увеличивать потребность в инсулине у пациентов с диабетом на инсулинотерапии и без нее [15].

В процессе исследования НАЖБП появляются данные, свидетельствующие о том, что наличие диабета повышает вероятность развития более тяжелой формы НАЖБП и ее осложнений, таких как фиброз и ЦП, а также смертности. В одном из крупных исследований самые высокие показатели SMR (стандартизированный коэффициент смертности) в когорте пациентов с сахарным диабетом наблюдались при сочетании диабета и ЦП. Этот показатель составил 2,52, хотя SMR для всех причин смерти был равен 1,42 [16]. Согласно данным систематического обзора и метаанализа Wang C. et al., наличие диабета связано с худшим прогнозом у лиц с ЦП [17].

ЦП, вызванный НАСГ, служит основной причиной трансплантации печени в США; соответствующий показатель в последние годы увеличился и в России [8]. При этом у пациентов с НАЖБП возникают дополнительные проблемы, связанные с трансплантацией. Наличие сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология, продлевает время в листе ожидания и увеличивает смертность пациентов в этот период [2].

Основными патофизиологическими механизмами, лежащими в основе развития НАЖБП, выступают изменения метаболизма глюкозы и липидов, секреции инсулина и инсулинорезистентность, что

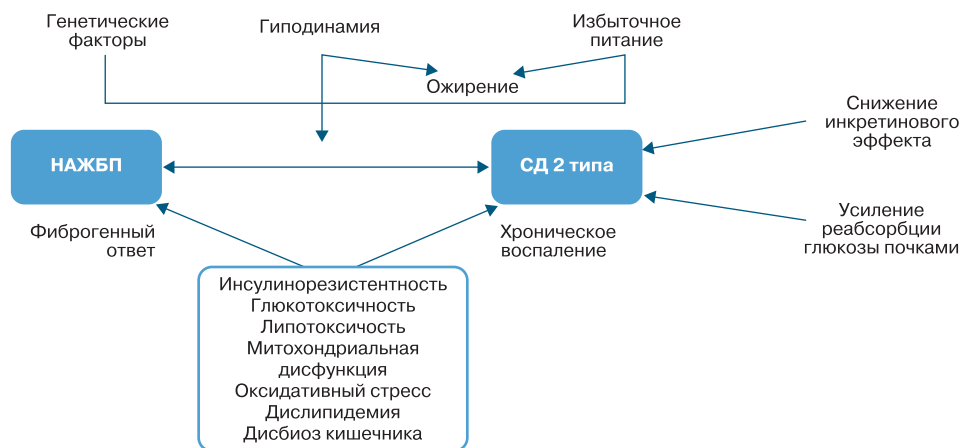


Рисунок 1. Единство патогенеза сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени. Адаптировано из [7]
Figure 1. The unity of pathogenesis of T2DM and NAFLD. Adapted from [7]

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, СД2 – сахарный диабет 2 типа

указывает на тесную взаимосвязь между НАЖБП и СД2. К тому же у пациентов с НАЖБП и СД2 часто наблюдаются сопутствующая патология, ассоциированная с метаболическим синдромом, а именно артериальная гипертония (АГ), гипергликемия натощак, дислипидемия и накопление висцерального жира (рис. 1) [7].

Продольные и поперечные исследования показали, что инсулинорезистентность является самым ранним выявляемым отклонением как при предиабете, так и манифестном СД2. Поджелудочная железа реагирует на увеличение резистентности тканей к инсулину, секретируя большее количество этого гормона. В ответ печень снижает клиренс инсулина, чтобы увеличить его концентрацию и предотвратить развитие диабета. В состоянии инсулинорезистентности требуется более высокая концентрация инсулина для достижения необходимых метаболических эффектов, таких как поглощение глюкозы мышцами, подавление гликогенолиза и глюконеогенеза, угнетение липолиза. Инсулинорезистентность также влияет на толерантность к глюкозе, поскольку уровень глюкозы зависит от ее потребления в мышцах и потока в печень. По мере того как формируется нарушенная толерантность к глюкозе, требуется больше инсулина на периферии, чтобы преодолеть постпрандиальную гипергликемию. Высокая концентрация инсулина в периферической крови возникает из-за увеличения секреции этого гормона поджелудочной железой и снижения его клиренса печенью. В состоянии инсулинорезистентности нагрузка на β -клетки поджелудочной железы увеличивается, что приводит к дисфункции и снижению массы этих клеток с течением времени, что, в свою очередь, влечет за собой развитие гипергликемии [7].

Помимо гипергликемии, развитие инсулинорезистентности вызывает повышение содержания свободных жирных кислот (СЖК). Избыток СЖК приводит к воспалению, митохондриальной дисфункции, усилению окислительного стресса и несвязанному окис-

лительному фосфорилированию. При этом активируется фиброгенный ответ в клетках печени, что может создавать условия для прогрессирования заболевания до стеатогепатита и ЦП. Хроническая гипергликемия (глюкотоксичность) также может способствовать дисфункции и апоптозу гепатоцитов. Поскольку при диабете обычно присутствуют как липотоксичность, так и глюкотоксичность, их сочетание приводит к нарастанию инсулинорезистентности и нарушению секреции инсулина [8].

Общие принципы лечения НАЖБП с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД2

Лечение НАЖБП – очень сложный и длительный процесс, требующий мультидисциплинарного подхода. Основной целью терапии является уменьшение активности заболевания и замедление прогрессирования НАЖБП. Важно также проводить коррекцию кардиометаболических факторов и лечение ассоциированных состояний, таких как СД2, дислипидемия, ожирение и др.

Основополагающим и эффективным принципом лечения НАЖБП служит модификация образа жизни и постепенное снижение веса. В качестве *терапии первой линии* рекомендованы здоровое питание и регулярные физические нагрузки. Диета и физические упражнения должны подбираться каждому отдельному пациенту таким образом, чтобы обеспечить длительный эффект.

Около половины пациентов с НАЖБП ведут малоподвижный образ жизни, а треть таких больных вообще не занимается какими-либо физическими упражнениями [18]. В связи с этим интересны данные относительно недавнего исследования с участием 233676 мужчин и женщин: в нем по результатам ультразвуковой диагностики и короткой формы Международного опросника по физической активности была установлена сильная связь между выполнением физических упражнений и относительно благоприятным

течением НАЖБП на протяжении 5 лет дальнейшего контроля [19].

Пациентам, имеющим избыточный вес, рекомендуется снижение общей энергетической ценности потребляемой пищи. Основой принцип диеты заключается в снижении содержания жиров и углеводов и ограничении калорийности. Здоровый рацион, основанный на снижении потребления калорий и продуктов с высоким гликемическим индексом, увеличении потребления моно- и полиненасыщенных жирных кислот, клетчатки и белковых продуктов, положительно влияет на течение НАЖБП [20]. Согласно некоторым данным, диета по западному образцу увеличивает риск развития НАЖБП на 56%, что доказывает связь между типом питания и вероятностью формирования НАЖБП; в то же время соблюдение средиземноморской диеты уменьшает этот риск на 23% [21].

В случае недостаточного снижения массы тела у пациентов с ожирением и наличием НАЖБП без развития ЦП, но с ИМТ >40 или >35 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний, таких как АГ, дислипидемия, СД2, апноэ сна и другие, могут быть применены хирургические методы лечения. Бариатрическая хирургия помогает пациентам в уменьшении массы тела и позволяет снизить смертность, связанную с диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и раком. В исследовании с более чем 10-летним наблюдением у пациентов, перенесших желудочное шунтирование, вертикальную бандажированную гастропластику и бандажирование желудка, потеря веса составила 25, 16 и 14% соответственно [18].

Медикаментозная терапия

По состоянию на 2018 г. одобренных лекарственных средств для лечения НАЖБП не существовало. Однако на сегодняшний день большое количество лекарственных препаратов находится на стадии соот-

ветствующих клинических испытаний. Понимание патогенеза НАЖБП постоянно расширяется, что, в свою очередь, приводит к поиску новых подходов терапии и разработке советующих схем лечения для пациентов (рис. 2) [18].

Для более эффективного и безопасного лечения НАЖБП необходимо решение нескольких задач. НАСГ является потенциально более тяжелой и прогрессирующей формой НАЖБП, поэтому он должен стать одной из главных целей для разработки новых методов терапии.

Бигуаниды

Препаратом первой линии, улучшающим чувствительность к инсулину, является препарат из группы бигуанидов – метформин. Его действие основано на снижении процессов глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, уменьшении количества жира в ней. Метформин помогает восстановлению инсулиновых рецепторов в мышечной ткани и увеличению окисления жирных кислот в жировой ткани. Это препарат способствует незначительному снижению массы тела, уменьшению окружности талии и уровня ферментов у пациентов с СД2 и НАЖБП при использовании на протяжении 24 нед. Вместе с тем, по данным систематических обзоров и метаанализов, лечение метформином не способно улучшать гистопатологию печени у пациентов с НАСГ [22].

Тиозолидиндионы

Другая группа препаратов, положительно влияющих на инсулинорезистентность, – тиозолидиндионы (ТЗД), или глитазоны, среди которых наиболее изучены пиоглитазон и росиглитазон. Механизм их действия основан на улучшении проникновения глюкозы в клетку и метаболизма липидов жировой, мышечной ткани и печени через стимуляцию PPAR-гамма рецепторов. При

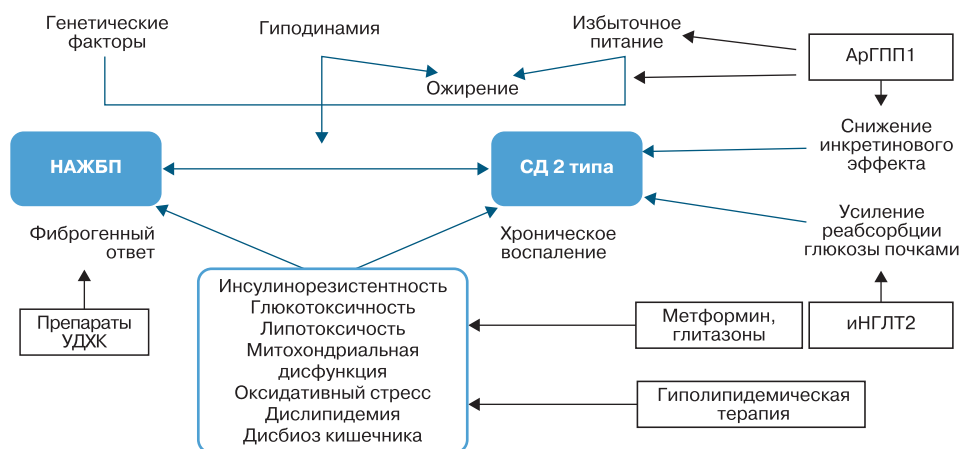


Рисунок 2. Точки приложения лекарственных препаратов для лечения неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа. Адаптировано из [18]

Figure 2. Points of application of drugs for the treatment of NAFLD and diabetes. Adapted from [18]

Примечание: АрППП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, инГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, СД2 – сахарный диабет 2 типа, УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

приеме ТЗД происходит снижение концентрации инсулинозависимой глюкозы в крови и уменьшение продукции глюкозы в печени. За счет активации PPAR- γ , стимулирования дифференциации адипоцитов, увеличения количества мелких адипоцитов этот процесс ограничивает накопление избыточной энергии в жировой ткани, тем самым уменьшая накопление жира в печени и воспаление в ней. Поскольку инсулинорезистентность широко распространена среди пациентов с НАЖБП, пиоглитазон эффективно решает эту основную проблему. Китайские ученые провели систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) наиболее распространенных препаратов, используемых при терапии НАЖБП, таких как пиоглитазон, метформин, лираглутид и витамин Е. По результатам этой работы именно пиоглитазон продемонстрировал наиболее значимый эффект в лечении НАСГ в виде снижения активности НАЖБП на ≥ 2 балла без усугубления фиброза и повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [23].

Препараты урсодезоксихолевой кислоты

Одним из лекарственных средств для лечения НАЖБП является урсодезоксихолевая кислота (УДХК), обладающая плейотропным действием: антиоксидантным, цитопротективным, антифибротическим и антиканцерогенным. При длительном применении содержащих ее препаратов отмечена положительная динамика биохимических маркеров. Прием УДХК может быть инициирован на любой стадии НАЖБП для уменьшения выраженности жировой инфильтрации, профилактики прогрессирования печеночного повреждения, а также с целью коррекции кардиометаболических осложнений. В свое время было проведено исследование «УСПЕХ», в котором на фоне приема УДХК было зарегистрировано значимое снижение печеночных трансаминаз, а также общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности. Кроме того, в динамике не наблюдалось дальнейшего прогрессирования НАЖБП. Подобные эффекты можно отнести именно к действию УДХК, поскольку в ходе этого исследования пациенты не теряли вес, а самое исследование имело строгие критерии включения и невключения [24].

Статины

В связи с тем что основным компонентом патогенеза НАЖБП выступает инсулинорезистентность, необходимо адекватное лечение ассоциированных с ней состояний: метаболического синдрома, ожирения, дислипидемии, сахарного диабета, сочетания НАЖБП и ССЗ. Плохое лечение сопутствующих заболеваний у пациентов с НАЖБП является причиной до 66% смертей от всех причин и 83% смертей от ССЗ в этой группе населения. Важно отметить, что, несмотря на современные рекомендации, статины часто не назначают при НАЖБП или даже отменяют при незначительном повышении уровня аминотрансфераз

в плазме, несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск у таких пациентов [2]. Показано, что развитие НАЖБП связано с недостаточным применением статинов на ранних стадиях заболевания. Благодаря углубленному изучению статинов эта тенденция постепенно меняется. Исследования также показали, что препараты этого класса значительно снижают смертность от рака у пациентов с НАЖБП [25].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) представляет собой пептидный гормон из семейства инкретина, выделяемый железистыми клетками кишечника в ответ на прием пищи. Он может стимулировать секрецию инсулина и подавлять секрецию глюкагона, а также поддерживает гомеостаз глюкозы после приема пищи. Агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), такие как лираглутид, семаглутид, дулаглутид и другие, являются новым классом противодиабетических препаратов. Многочисленные исследования, проведенные к настоящему моменту, продемонстрировали, что данные лекарственные средства способны снижать массу тела, положительно влиять на инсулинорезистентность, уменьшать количество жировой ткани в печени у пациентов с СД2; все эти эффекты могут быть патогенетически обоснованными при лечении пациентов с НАЖБП. Поэтому в последние годы арГПП-1 часто используются в клинических исследованиях НАЖБП [22]. Основная функция ГПП-1 заключается в том, что он активирует секрецию инсулина β -клетками и ингибирует секрецию глюкагона α -клетками. Также ГПП-1 может замедлять моторику желудка и перистальтику желудочно-кишечного тракта и таким образом снижает абсорбцию глюкозы, регулируя ее концентрацию после приема пищи. Наконец, ГПП-1 вызывает чувство насыщения за счет прямой стимуляции центральной нервной системы [26].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) — новая группа пероральных сахароснижающих препаратов, представляющих собой С-гликозидные соединения. Белок-транспортер глюкозы и натрия 2 находится в проксимальных почечных канальцах и в основном отвечает за реабсорбцию 90% глюкозы, фильтруемой почками. Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах происходит благодаря двум переносчикам глюкозы — натрий-глюкозному котранспортеру 1 и 2 (НГЛТ-1 и НГЛТ-2) [27]. НГЛТ представляют собой мембранные белковые комплексы, осуществляющие активный транспорт глюкозы через плазматическую мембрану клеток [28].

У человека с сохраненной функцией почек и нормальным уровнем гликемии вся глюкоза реабсорбируется. В норме через почечный фильтр проходит около 160 г глюкозы в сутки. Повышение гликемии больше

почечного порога (в норме для значений гликемии около 180–215 мг/дл) приводит к глюкозурии. Почечный механизм является одним из важных процессов, поддерживающих гомеостаз глюкозы. Обратное всасывание глюкозы осуществляется в основном в проксимальных отделах канальцев благодаря белкам-переносчикам НГЛТ-2. Оставшаяся часть (около 10%) подвергается обратному всасыванию за счет белков НГЛТ-1, которые находятся дистальнее. При супрессии НГЛТ-2 почки снижают поглощение глюкозы до 80 г в сутки, и в этом случае остаточная глюкоза реабсорбируется высокоаффинным транспортером НГЛТ-1 в дистальном сегменте проксимальных канальцев [27].

Белки-транспортеры НГЛТ-1 локализируются в разных органах и тканях человека. На сегодняшний день хорошо изучена роль НГЛТ-1, расположенных в кишечнике. Они локализованы на щеточной каемке энтероцитов тонкой кишки и абсорбируют глюкозу и галактозу в кровотоки. При СД2 количество и активность этого транспортера увеличивается, что вызывает большее поглощение глюкозы и постпрандиальные пики гликемии. Постпрандиальная гипергликемия утяжеляет течение и прогноз пациентов с СД2 и приводит к повышению риска макрососудистых и сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, менее селективные ингибиторы, влияющие на НГЛТ2 и НГЛТ1, сокращающие постпрандиальные пики, обеспечивают более эффективное лечение. Примером такого лекарственного средства может служить канаглифлозин. Особый интерес представляют НГЛТ-1, локализованные в кардиомиоцитах. При сердечной недостаточности, диабетической или ишемической кардиомиопатии экспрессия белка-переносчика увеличивается, вследствие чего повышается перенос глюкозы в клетку через сарколемму. Повышение содержания глюкозы в кардиомиоцитах влечет за собой оксидативный стресс,

развитие фиброза и длительное течение хронического воспаления в сердечной мышце. Исследование НГЛТ-1 в различных органах помогает изучить новые эффекты неселективных и НГЛТ-2 [29].

Конкурентно и избирательно ингибируя данный транспортер, иНГЛТ2 снижают реабсорбцию глюкозы почками и увеличивают выведение глюкозы с мочой. Применение этой группы препаратов способствуют незначительному снижению давления за счет осмотического эффекта, снижению массы тела, а также уменьшению уровня глюкозы в плазме крови. Механизм действия иНГЛТ-2 не зависит от секреции инсулина, что делает их уникальными препаратами для лечения пациентов с различными СД2; кроме того, иНГЛТ-2 уменьшают воспаление, окислительный стресс и нарушение гормональной секреции в доклинических исследованиях. Глифлозины обладают уникальными характеристиками, отличающими их от других антигипергликемических препаратов, и демонстрируют потенциал совместного применения с другими препаратами для лечения СД2 [30].

Заключение

НАЖБП является актуальной проблемой современного здравоохранения в связи с увеличением масштабов распространенности этого заболевания, развитием серьезных осложнений и отсутствием официально одобренных лекарственных препаратов для ее лечения. На данный момент проводится множество клинических испытаний с изучением разных групп лекарственных средств, влияющих на течение НАЖБП. ИНГЛТ-2 имеют большой потенциал для лечения НАЖБП благодаря эффективному контролю уровня гликемии, снижению количества жира в печени и висцерального жира, массы тела. Препараты этого класса могут способствовать раннему лечению НАЖБП при СД2.

Литература/References

1. Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А. с соавт. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):35–44. [Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, Grechishnikova VR, Okovityy SV, Deeva TA, et al. Steatotic liver disease: New nomenclature and its localization in the Russian Federation. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>
2. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in diabetes: A call to action. *Diabetes Spectr*. 2024;37(1):5–7. <https://doi.org/10.2337/dsi23-0015>
3. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531–44. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
4. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
6. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, Vesa CM, Toma MM, Bustea C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: Pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):689. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040689>
7. Younossi ZM, Henry L. Understanding the burden of nonalcoholic fatty liver disease: Time for action. *Diabetes Spectr*. 2024;37(1):9–19. <https://doi.org/10.2337/dsi23-0010>
9. Cusi K. A diabetologist's perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Knowledge gaps and future directions. *Liver Int*. 2020;40 Suppl 1:82–88. <https://doi.org/10.1111/liv.14350>
10. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В., Хлынов И.Б., Успенский Ю.П. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):7–18. [Ivashkin VT, Zharkova MS, Korochanskaya NV, Khlynov IB, Uspenskiy YuP. Phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease in different regions of the Russian Federation, diagnostic and therapeutic approach in clinical practice. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):7–18 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>
11. Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет. 2010;13(1):55–64. [Kosobyan EP, Smirnova OM. Current concepts of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2010;13(1):55–64 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6018>
12. Makri E, Goulas A, Polyzos SA. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res*. 2021;52(1):25–37. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.11.010>
13. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016;65(8):1096–108. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.001>
14. Margariti A, Kontogianni MD, Tileli N, Georgoulis M, Deutsch M, Zafeiropoulou R, et al. Increased abdominal fat levels measured by bioelectrical impedance are associated with histological lesions of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(8):907–13. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000381>

15. Parry SA, Hodson L. Managing NAFLD in type 2 diabetes: The effect of lifestyle interventions, a narrative review. *Adv Ther.* 2020;37(4):1381–406. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01281-6>
16. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999;22(5):756–61. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.5.756>
17. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2012;130(7):1639–48. <https://doi.org/10.1002/ijc.26165>
18. Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2018;68(1):361–71. <https://doi.org/10.1002/hep.29724>
19. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol.* 2016;65(4):791–97. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.026>
20. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):63. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
21. Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(6):1470–78. <https://doi.org/10.1111/jgh.15363>
22. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, Guo J. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1087260. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1087260>
23. Shi R, Chai K, Wang H, Zhou J, Yang S, Li J, et al. Clinical assessment of common medications for nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2025;18(1):e70002. <https://doi.org/10.1111/jebm.70002>
24. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., Ивашкин В.Т. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):22–29. [Mayevskaya MV, Nadinskaia MYu, Lunikov VD, Pirogova IYu, Chesnokov EV, Kodzoeva KhB, Ivashkin VT. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results of the USPEH Study. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(6):22–29 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>
25. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniades C. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: Molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1519–30. <https://doi.org/10.2174/138161212799504803>
26. Lee HA, Kim HY. Therapeutic mechanisms and clinical effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9324. <https://doi.org/10.3390/ijms24119324>
27. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабирова А.И. Ингибиторы НГЛТ-2 при хронической болезни почек: современное состояние проблемы. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(3):53–58. [Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, Murkamilova ZhA, Sabirova AI. SGLT-2 inhibitors in chronic kidney disease: State of the art. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2022;31(3):53–58 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-3-53-58>
28. Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Степанова Е.В., Амирян Д.С. От метаболизма к патологии: роль натрий-глюкозного котранспортера-1 в патогенезе сахарного диабета 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2024;5(3):55–63. [Demidova TYu, Teplova AS, Stepanova EV, Amirian DS. From metabolism to pathology: The role of sodium-glucose cotransporter-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinologia = FOCUS Endocrinology.* 2024;5(3):55–63 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-3-07>
29. Плахотняя В.М., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(2):42–54. [Plakhotnyaya VM, Martynova EYu, Poteshkin YuE. Sodium-glucose cotransporter 1: A role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and other diseases and a potential therapeutic target. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(2):42–54 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54>
30. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Iida S, Katsuyama H. Metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease-its pathophysiology, association with atherosclerosis and cardiovascular disease, and treatments. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20):15473. <https://doi.org/10.3390/ijms242015473>

Рукопись получена 22.07.2025. Рецензия получена 14.08.2025. Принята к публикации 15.10.2025.

Received: 22.07.2025. Revision Received: 14.08.2025. Accepted: 15.10.2025.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сарычева К.М. — разработка концепции исследования, аналитическая работа, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста статьи.

Никитин И.Г. — редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kseniya M. Sarycheva — study concept development, analytical work, data analysis, and article writing.

Igor G. Nikitin — text editing and approval of the final version of the article.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сарычева Ксения Михайловна ✉ — аспирант кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: Российская Федерация, 117593, г. Москва, Литовский бульвар, дом 1А. ORCID: 0009-0001-2444-8251; e-mail: ksu664@gmail.com

Никитин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор. ORCID: 0000-0003-1699-0881; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru.

AUTHORS INFO

Kseniya M. Sarycheva ✉ — postgraduate student of the Department of hospital therapy named after G.I. Storozhakov, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. Address: 1A, Lithuanian Boulevard, Moscow 117593 Russia. ORCID: 0009-0001-2444-8251; e-mail: ksu664@gmail.com

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), professor. ORCID: 0000-0003-1699-0881; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru



© Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., 2026



Синдром поликистозных яичников сквозь призму кардиометаболического риска: от патогенеза к новым терапевтическим стратегиям

Ушанова Ф.О. , Демидова Т.Ю.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) в современной медицине рассматривается как сложное мультисистемное состояние с выраженным кардиометаболическим профилем. Традиционные терапевтические стратегии, базирующиеся на применении комбинированных оральных контрацептивов и метформина, зачастую оказываются недостаточно эффективными для долгосрочной коррекции метаболических рисков и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В статье обсуждается смена парадигмы лечения СПКЯ в пользу использования инкретиновых препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (семаглутида) и двойных агонистов глюкагоноподобного пептида 1 / глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (тирзепатида). Проанализирован многогранный механизм действия этих фармакологических агентов, включающий не только снижение массы тела и инсулинорезистентности, но и прямое влияние на патофизиологические звенья заболевания – гиперандрогению, системное воспаление и дисфункцию яичников. В работе представлены данные последних метаанализов, подтверждающие значимое улучшение антропометрических показателей и липидного профиля при СПКЯ под влиянием инкретинов. Интеграция инкретиновой терапии в алгоритмы ведения СПКЯ открывает новые возможности для комплексной метаболической и репродуктивной реабилитации пациенток, обеспечивая персонализированный подход к лечению этого гетерогенного заболевания.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, кардиометаболический риск, ожирение, гиперандрогения, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, семаглутид, тирзепатид

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю. Синдром поликистозных яичников сквозь призму кардиометаболического риска: от патогенеза к новым терапевтическим стратегиям. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):66–75.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-09>



Polycystic ovary syndrome through the prism of cardiometabolic risk: From pathogenesis to new therapeutic strategies

Fatima O. Ushanova , Tatiana Yu. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered a complex multisystem condition with a pronounced cardiometabolic profile in modern medicine. Traditional therapeutic strategies based on combined oral contraceptives and metformin are often insufficiently effective for long-term correction of metabolic risks and prevention of cardiovascular complications. This article discusses the paradigm shift in PCOS treatment, favoring the use of incretin agents – GLP-1 receptor agonists (semaglutide) and dual GLP-1/GIP agonists (tirzepatide). The multifaceted mechanism of action of these agents is analyzed, including not only weight loss and insulin resistance but also a direct impact on the pathophysiological components of the disease: hyperandrogenism, systemic inflammation, and ovarian dysfunction. The paper presents data from recent meta-analyses confirming significant improvements in anthropometric parameters and lipid profiles in PCOS under the influence of incretins. Integrating incretin therapy into PCOS management algorithms opens new possibilities for comprehensive metabolic and reproductive rehabilitation of patients, providing a personalized approach to the treatment of this heterogeneous disease.

Key words: polycystic ovary syndrome, cardiometabolic risk, obesity, hyperandrogenism, glucagon-like peptide-1 agonists, semaglutide, tirzepatide

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Ushanova FO., Demidova TYu. Polycystic ovary syndrome through the prism of cardiometabolic risk: From pathogenesis to new therapeutic strategies. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):66–75.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-09>

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией среди женщин репродуктивного возраста, поражая от 6 до 20% данной популяции [1]. Заболевание отличается выра-

женной клинической гетерогенностью и характеризуется преимущественно хронической ановуляцией (или олигоовуляцией), признаками гиперандрогении и специфическими поликистозными изменениями структуры яичников. При этом патогенез СПКЯ неразрывно свя-

Таблица 1. Фенотипы синдрома поликистозных яичников
Table 1. Polycystic ovarian syndrome phenotypes

Вид (фенотип)	Ановуляция	Гиперандрогения (клиническая или биохимическая)	Поликистозная структура яичников по УЗИ
A («классический»)	+	+	+
B («ановуляторный»)	+	+	
C («овуляторный»)		+	+
D («неандрогенный»)	+		+

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование.

зан с инсулинорезистентностью (ИР), дислипидемией и ожирением. Так, распространенность ожирения в этой группе женщин достигает 40–90%, а ИР выявляется более чем у 60% из них, включая пациенток с нормальным весом [2]. Пациентки с СПКЯ входят в группу повышенного кардиометаболического риска, так как это заболевание ассоциировано с развитием серьезных коморбидных состояний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистую патологию, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и др. [3].

Согласно Роттердамским критериям 2003 г., наиболее широко принятым в клинической практике, диагноз СПКЯ подтверждается при наличии как минимум 2 из следующих признаков: олиго-/ановуляция, биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, ультразвуковые признаки поликистозных яичников [4]. В международных рекомендациях 2023 г. в качестве суррогатного маркера СПКЯ также предложено использовать антимюллеров гормон (АМГ), снижение уровня которого служит индикатором эффективности лечения этого синдрома [5].

В зависимости от клинической картины и сочетания критериев заболевания выделяют 4 различных фенотипа СПКЯ: А, В, С и D (табл. 1). Распространенность этих фенотипов может варьировать в зависимости от иссле-

дуемой популяции и применяемых диагностических критериев. Тем не менее общемировые статистические показатели выглядят следующим образом: наиболее часто регистрируется фенотип А (около 50–60% случаев), вторым по распространенности является фенотип В (порядка 20–30%), встречаемость фенотипа С составляет примерно 10–15%, а фенотип D выявляется реже всего – в 5–10% случаев [6]. Эта классификация подчеркивает значительную вариативность клинических проявлений СПКЯ, что напрямую определяет тактику ведения пациенток и оценку долгосрочных рисков для их здоровья.

Патогенетический «порочный круг» СПКЯ: роль инсулинорезистентности

СПКЯ представляет собой многофакторное состояние с генетическим компонентом, в патогенезе которого можно выделить нарушения в различных отделах нейроэндокринной системы. При этом заболевании отмечаются изменения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы (дисбаланс гонадотропных гормонов на фоне нарушения пульсаторного выделения гонадотропин-рилизинг-гормона), яичников, надпочечников и периферических инсулинчувствительных тканей, приводящих к гиперандрогении, нарушениям менструального цикла и овуляции (рис. 1) [7].

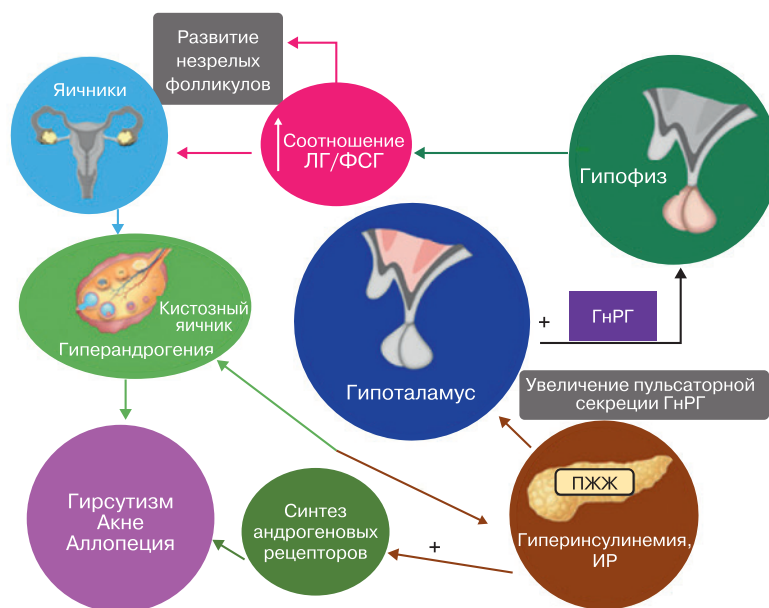


Рисунок 1. Гормональные и метаболические нарушения в патогенезе синдрома поликистозных яичников. Адаптировано из [7]
Figure 1. Hormonal and metabolic disorders in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. Adapted from [7]

Примечание: ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ПЖЖ – поджелудочная железа; ИР – инсулинорезистентность.

Точная этиология СПКЯ остается не до конца выясненной, однако общепризнанно, что ключевую роль в его возникновении и прогрессировании играет ИР. У пациенток с СПКЯ описывают избирательную (тканеспецифичную) ИР, суть которой заключается в разной реакции различных тканей организма на воздействие инсулина, что и формирует клиническую картину заболевания [9]. С одной стороны, в классических инсулинзависимых тканях (мышцы, жировая ткань, печень) наблюдается истинная резистентность к инсулину. Это происходит из-за пострецепторных дефектов, например, из-за нарушения фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора IRS-1. В мышечной и жировой ткани снижается захват глюкозы вследствие нарушения транспорта белков GLUT-4 к мембране клетки. Это приводит к состоянию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии [8].

В то же время ткань яичников при СПКЯ остается высокочувствительной к действию инсулина («овариальный парадокс»). Инсулин здесь выступает не как регулятор обмена глюкозы, а как мощный ко-гонадотропин. Он напрямую (через собственные рецепторы и рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1) усиливает действие лютеинизирующего гормона (ЛГ), заставляя тека-клетки яичников вырабатывать избыточное количество андрогенов, а также повышает активность фермента P450c17 α , который является ключевым в цепочке синтеза тестостерона. Такая тканеспецифичность объясняется тем, что инсулин передает сигнал через два основных пути. Сигнальный путь PI3K/AKT (фосфатидилинозитол-3-киназный) отвечает за метаболизм и поглощение глюкозы, и именно этот путь «сломан» при

СПКЯ в мышцах и печени. MAPK-путь (митоген-активируемая протеинкиназа) отвечает за рост клеток и стероидогенез, этот путь при СПКЯ остается активным (рис. 2) [10]. Кроме того, высокий уровень инсулина специфически воздействует на печень, подавляя синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в результате чего в крови возрастает уровень свободного тестостерона и усугубляются признаки гиперандрогении [2]. При этом связь между ИР и гиперандрогенией является двунаправленной, поскольку повышенный уровень тестостерона, в свою очередь, способствует ИР и гиперинсулинемии путем изменения композиционного состава тела и нарушений инсулиновой сигнализации в скелетных мышцах и жировой ткани.

Таким образом, тканеспецифичная ИР при СПКЯ создает «порочный круг»: резистентность в мышцах вызывает избыток инсулина, а этот избыток, пользуясь сохранной чувствительностью яичников, заставляет их вырабатывать излишние андрогены, которые, в свою очередь, еще больше усиливают общую ИР.

В патогенезе СПКЯ также существенную роль играет лептин – адипокин, регулирующий энергетический гомеостаз и репродуктивную функцию через гипоталамо-гипофизарно-овариальную ось. При ожирении, часто сопутствующем данному синдрому, развивается лептинорезистентность, что влечет за собой гиперлептинемии и последующее нарушение секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и ЛГ. Кроме того, высокие концентрации лептина могут оказывать прямое ингибирующее действие на клетки гранулы яичников, подавляя овариальный стероидогенез и препятствуя нормальному фолликулогенезу [11].

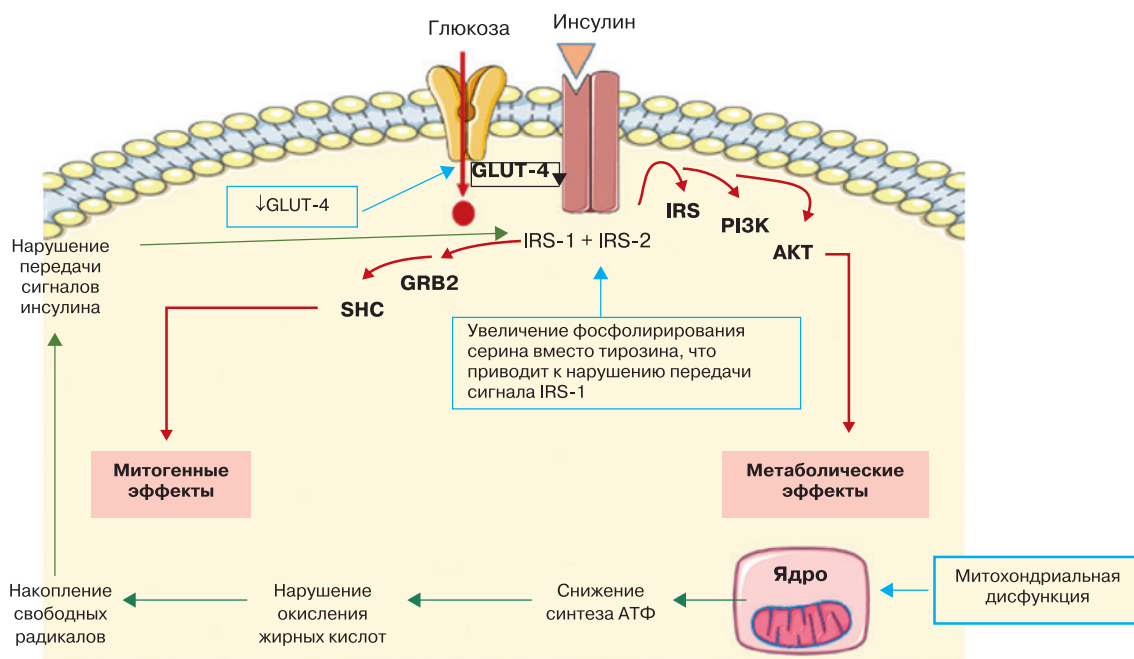


Рисунок 2. Механизм развития инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников, включающие аномалии инсулиновых рецепторов (нарушение фосфорилирования серина и тирозина), влияние микроРНК, митохондриальную дисфункцию вследствие окислительного стресса

Figure 2. The mechanism of insulin resistance development in polycystic ovarian syndrome, including insulin receptor abnormalities (impaired phosphorylation of serine and tyrosine), the influence of microRNA, and mitochondrial dysfunction due to oxidative stress



Рисунок 3. Субклинические сердечно-сосудистые изменения, характерные для женщин с синдромом поликистозных яичников. Адаптировано из [11]

Figure 3. Subclinical cardiovascular changes in patients with polycystic ovarian syndrome. Adapted from [11]

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СПКЯ – синдром поликистозных яичников.

СПКЯ как фактор кардиометаболического риска

Существенным ограничением Роттердамских критериев (2003), сохраняющих статус «золотого стандарта» диагностики СПКЯ на протяжении двух десятилетий, является отсутствие учета метаболических нарушений, тесно ассоциированных с этим синдромом [4]. При этом именно метаболические проявления играют фундаментальную роль в клиническом течении заболевания и определяют его долгосрочный прогноз. Результаты многочисленных исследований убедительно свидетельствуют, что СПКЯ выступает независимым фактором высокого кардиометаболического риска, сопряженного с развитием серьезных сосудистых осложнений. К примеру, крупное австралийское ретроспективное исследование с участием 2566 женщин показало, что в группе СПКЯ достоверно чаще регистрировались сердечно-сосудистые события: скорректированные отношения рисков (ОР) для цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС) и поражений артерий/вен составили 2,58 (1,43–4,67), 2,89 (1,68–4,97) и 1,81 (1,59–2,05) соответственно по сравнению с группой контроля [12]. Данные одного из метаанализов также подтверждают двукратное увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или инсульта у пациенток с данным синдромом даже после поправки на такие факторы, как индекс массы тела (ИМТ) [13]. Кроме того, анализ масштабного датского регистра (18 112 женщин) выявил ОР развития ССЗ при СПКЯ на уровне 1,7 (1,7–1,8), при этом общая частота кардиоваскулярных событий составила 22,6 на 1000 пациенто-лет (против 13,2 в контрольной группе) [14]. Наконец, установлено, что у женщин с СПКЯ уже в молодом возрасте формируются субклинические сосудистые изменения, такие как эндотелиальная дисфункция, повышение жесткости артерий и кальцификация, которые часто усугубляются ожирением и гиперандрогенией (рис. 3).

Вследствие системной ИР и компенсаторной гиперинсулинемии СПКЯ также является мощным предиктором развития нарушений углеводного обмена, в частности СД2, риск манифестации которого увеличивается примерно втрое по сравнению с общей популяцией, особенно при наличии отягощенного

семейного анамнеза [15]. Метаболический профиль пациенток часто отягощен атерогенной дислипидемией (повышением уровней липопротеидов низкой плотности и триглицеридов при снижении липопротеидов высокой плотности), развитием артериальной гипертензии, раннего атеросклероза и ИБС. Дополнительным аспектом системных нарушений при СПКЯ выступает НАЖБП, в развитии которой важную роль играют гиперандрогения и митохондриальный стресс, а также повышенная склонность к апноэ сна [16].

Таким образом, ключевые кардиометаболические риски, связанные с СПКЯ, обусловлены широким кругом коморбидных состояний, взаимно усугубляющих друг друга и влияющих на долгосрочных прогноз (рис. 4). Учитывая сложность такой сочетанной пато-

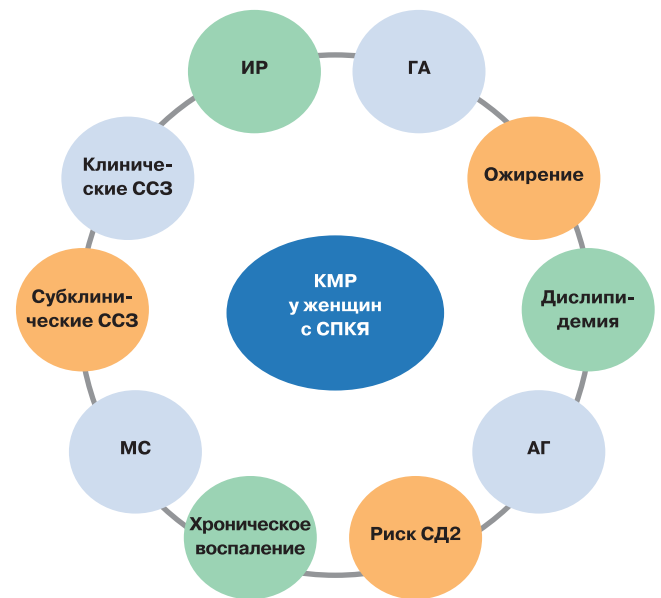


Рисунок 4. Факторы высокого кардиометаболического риска, характерные для синдрома поликистозных яичников. Адаптировано из [11]

Figure 4. High cardiometabolic risk factors specific to polycystic ovarian syndrome. Adapted from [11]

Примечание: ИР – инсулинорезистентность; ГА – гиперандрогения; КМР – кардиометаболический риск; АГ – артериальная гипертензия; СД2 – сахарный диабет 2 типа; МС – метаболический синдром; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; КМР – кардиометаболический риск; СПКЯ – синдром поликистозных яичников.

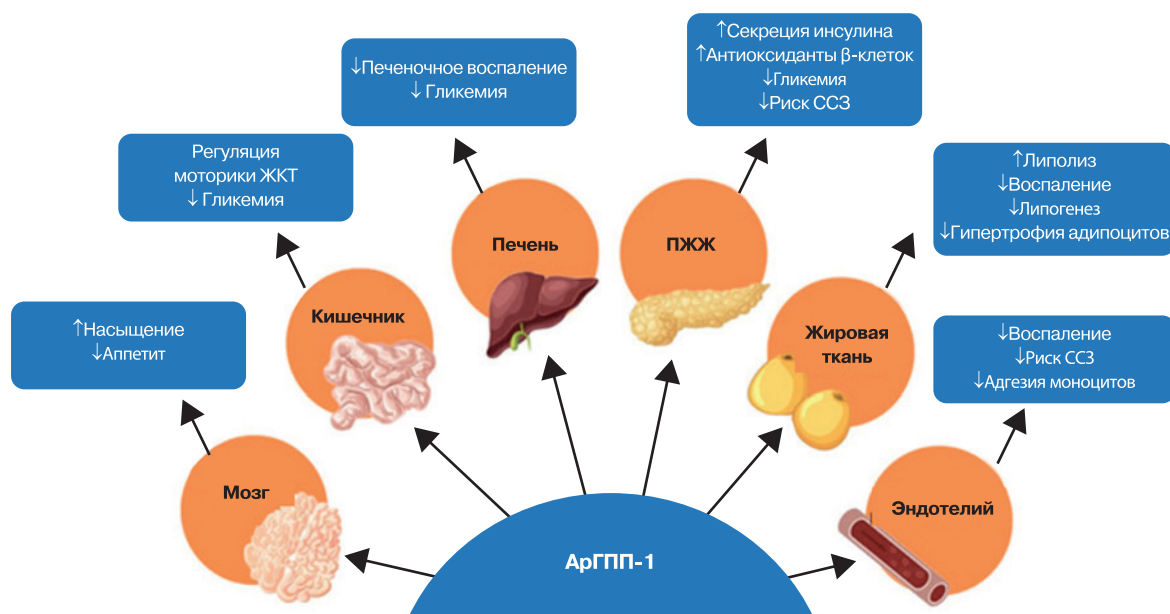


Рисунок 5. Многогранные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Адаптировано из [7]

Figure 5. Multifaceted effects of glucagon-like peptide-1 agonists. Adapted from [7]

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПЖЖ – поджелудочная железа; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; арГПП-1 – агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1.

логии, своевременная диагностика и комплексная коррекция метаболических сдвигов с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения являются приоритетными задачами ведения пациенток с СПКЯ.

Смена парадигмы лечения СПКЯ

Традиционно терапия СПКЯ носила преимущественно симптоматический характер, ограничиваясь применением комбинированных оральных контрацептивов (КОК) для регуляции менструального цикла и коррекции дерматологических проявлений. Однако подобный подход не устраняет фундаментальные метаболические триггеры заболевания, такие как ИР и ожирение, что оставляет нерешенным вопрос долгосрочных кардиометаболических рисков. В связи с этим в современной эндокринологии наблюдается отчетливая смена парадигмы лечения СПКЯ в сторону патогенетической стратегии, в рамках которой терапией первой линии признаны программы модификации образа жизни, включающие диетотерапию и регулярную физическую активность. Основным фармакологическим агентом, направленным на коррекцию ИР, длительное время оставался метформин. Однако в контексте терапии СПКЯ как патологии, неразрывно связанной с избыточным накоплением жировой ткани, высокий интерес вызывают препараты инкретинового ряда, в частности агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1).

Использование арГПП-1, или инкретиномиметиков, изначально разработанных для лечения СД2, в настоящее время рассматривается как одно из наиболее эффективных и перспективных направлений в терапии ожирения. Более того, область клинического

применения данной группы лекарственных средств активно расширяется: так, накапливается все больше доказательств их эффективности в снижении сердечно-сосудистых рисков, лечения НАЖБП, а также в терапии нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (рис. 5).

Согласно имеющимся данным, арГПП-1 не только способствуют снижению массы тела, но и воздействуют на фундаментальные механизмы ИР при СПКЯ, улучшая экспрессию транспортеров глюкозы, купируя системное воспаление и окислительный стресс. [17]. В одном из ранних систематических обзоров (2021) была продемонстрирована эффективность препаратов этой группы (эксенатида и лираглутида) при СПКЯ в отношении снижения ИР, риска ССЗ, НАЖБП, массы тела (включая количество висцерального жира), а также в улучшении репродуктивной функции в виде повышения частоты наступления спонтанных беременностей и восстановления менструального цикла по сравнению с метформином. Однако стоит отметить, что наиболее значимые положительные результаты были выявлены при применении комбинированной терапии арГПП-1 и метформином по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов [18]. В метаанализе 2024 г. (486 участниц, период наблюдения 12–32 нед.) были получены аналогичные данные, подтверждающие, что комбинация арГПП-1 и метформина обеспечивает более выраженные эффекты в отношении снижения веса и коррекции метаболическо-эндокринного профиля у пациенток с СПКЯ в возрасте 18–45 лет [19]. В частности, в одной из работ этого метаанализа было продемонстрировано, что сочетанное применение препаратов привело к существенно более значимому

снижению веса в сравнении с использованием только лираглутида (-6,2 против -3,8 кг, $p < 0,001$) [19]. Данный эффект обусловлен синергизмом механизмов действия препаратов: в то время как арГПП-1 усиливают чувство насыщения и снижают потребление пищи, метформин повышает чувствительность тканей к инсулину и подавляет продукцию глюкозы печенью. Кардиоваскулярные эффекты арГПП-1 обусловлены доказанным улучшением эндотелиальной функции за счет усиления выработки оксида азота (NO), снижением артериального давления, уровней триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также улучшением функции левого желудочка [11].

Улучшение метаболического профиля и возможности профилактики СД2 были показаны в клиническом исследовании с участием 150 пациенток с СПКЯ и предиабетом, где применение арГПП-1 способствовало значимому улучшению уровней гликемии натощак, показателей липидного профиля (триглицеридов и общего холестерина) и индекса НОМА-IR; при этом частота достижения нормогликемии при комбинированной терапии составила 64%, при монотерапии эксенатидом – 56%, а при приеме метформина – лишь 32% [20].

Особый интерес в плане терапевтических возможностей при СПКЯ представляет семаглутид как наиболее эффективный инструмент коррекции ожирения в ряду арГПП-1. В исследовании Carmina E. et al. применение низких доз семаглутида (0,5 мг в неделю) у больных с СПКЯ и ожирением обеспечило клинически значимое снижение массы тела (в среднем на 7,6 кг) и нормализацию углеводного обмена, превзойдя по эффективности использование метформина и лираглутида. Немаловажно, что улучшение чувствительности к инсулину и снижение базальной гликемии наблюдалось даже при потере веса менее 5%, что позволяет рассматривать семаглутид как эффективную альтернативу метформину для коррекции ИР и профилактики СД2 у женщин с СПКЯ [17].

В одном из метаанализов, применение арГПП-1 (исследования включали лираглутид и семаглутид) было связано со значительным уменьшением окружности талии (средняя разница: -5,16 см; 95% доверительный интервал (ДИ): от -6,11 до -4,21; $p < 0,00001$), ИМТ (средняя разница: -2,42; 95% ДИ: от -3,10 до -1,74; $p < 0,00001$), уровня триглицеридов в сыворотке крови (средняя разница: -0,20; 95% ДИ: от -0,30 до -0,11; $p < 0,00001$) и общего уровня тестостерона (средняя разница: -1,33; 95% ДИ: от -2,55 до -0,12; $p = 0,03$) по сравнению с плацебо. Правда, при этом не было выявлено существенных различий по показателю НОМА-IR (средняя разница: -0,30; 95% ДИ: от -0,92 до 0,32; $p = 0,35$) [21].

Другой метаанализ 8 РКИ (526 пациенток) подтвердил, что семаглутид значимо улучшает антропометрические показатели у женщин с СПКЯ, снижая

ИМТ в среднем на 2,20 кг/м² (95% ДИ: от -2,42 до -1,97; $p < 0,001$), а также нормализует липидный профиль, уменьшая уровни общего холестерина (средняя разница: -0,42 ммоль/л; 95% ДИ: от -0,46 до -0,39; $p < 0,0001$), триглицеридов (средняя разница: -0,35 ммоль/л; 95% ДИ: от -0,38 до -0,32; $p < 0,0001$) и ХС ЛПНП (средняя разница: -0,31 ммоль/л; 95% ДИ: от -0,35 до -0,27; $p < 0,0001$). Максимальная эффективность препарата отмечалась при дозах $\geq 1,0$ мг в неделю и у пациенток с исходным ИМТ > 28 кг/м² [22].

В ведении СПКЯ как хронического заболевания с долгосрочными метаболическими и репродуктивными рисками серьезным ограничением является характерная для арГПП-1 тенденция к возврату массы тела после прекращения терапии. В качестве одной из стратегий пролонгации достигнутого эффекта и поддержания метаболической стабильности после завершения курса терапии арГПП-1 в одной из работ был предложен прием метформина. В ней Jensterle M. et al. показали, что продолжение терапии метформином после краткосрочного (16-недельного) курса применения семаглутида у пациенток с СПКЯ позволяет в течение 2 лет удерживать значительную часть достигнутого снижения массы тела и стабильно низкий уровень свободного тестостерона. И, несмотря на частичный возврат веса и метаболических показателей после отмены семаглутида, у 84% женщин итоговая масса тела через два года наблюдения оставалась достоверно ниже исходных значений [23].

Наряду с этим доступны результаты исследований, в которых оценивалась эффективность семаглутида при одновременном назначении с метформином, по аналогии с другими ранее изученными представителями арГПП-1. Сочетанное применение двух этих препаратов в течение 16 нед. обеспечило значительно более выраженную редукцию массы тела (-6,09 против -2,25 кг) (рис. 6), в том числе снижение

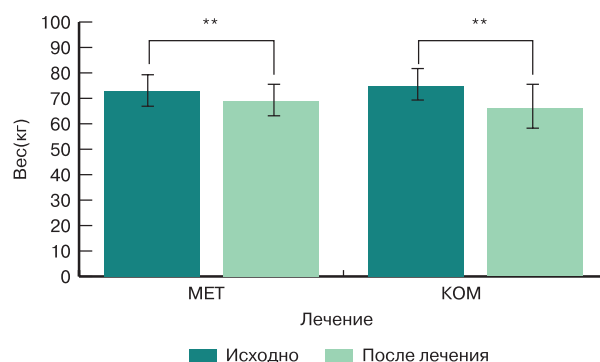


Рисунок 6. Сравнительная динамика массы тела при назначении метформина и комбинации семаглутид + метформин у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Адаптировано из [24]

Figure 6. Comparative dynamics of body weight when prescribing metformin and the combination of semaglutide + metformin in patients with polycystic ovarian syndrome. Adapted from [24]

Примечание: ** – $p < 0,01$. МЕТ – группа монотерапии метформином; КОМ – группа комбинированной терапии семаглутидом + метформином.

индекса висцерального ожирения, а также превзошло монотерапию метформином в снижении уровня тестостерона и маркеров системного воспаления (С-реактивного белка) ($p < 0,01$). Важнейшим результатом работы стало двукратное преимущество комбинированной схемы в частоте восстановления овуляторного цикла и наступления спонтанных беременностей (35 против 15%, $p < 0,05$) к 40-й неделе наблюдения, что подтверждает синергизм этих фармакологических агентов в реализации репродуктивного потенциала пациенток [24].

Предполагается, что арГПП-1 теоретически могут влиять на репродуктивные исходы и посредством прямых тканеспецифических механизмов, не зависящих от потери веса и системных изменений. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о взаимодействии арГПП-1 с нейронами кисспептина, о модуляции частоты импульсации ГнРГ и пульсации ЛГ, усилении активности ароматазы яичников, стимуляции пролиферации гранулезных клеток и подавлении синтеза андрогенов в текальных клетках на фоне применения препаратов этой группы [25]. Более того, противовоспалительное и антиоксидантное действие арГПП-1 способно улучшать микроокружение фолликулов, а также повышать рецептивность эндометрия [25]. Эти тканеспецифические плейотропные эффекты дают веские основания для дальнейшего исследования инкретинов не только как средств для метаболических вмешательств, но и как потенциальных прямых модуляторов репродуктивной функции при СПКЯ. В то же время прямых доказательств эффективности этих препаратов именно в отношении репродуктивных исходов недостаточно, в связи с чем внедрение инкретин-направленной терапии в специфические протоколы лечения СПКЯ остается осторожным. Применение лираглутида у пациенток с СПКЯ и ожирением привело к значимому улучшению регулярности менструального цикла и повышению уровня ГСПГ при одновременном снижении свободного тестостерона. Однако эти данные были получены в ходе 6-месячного исследования с участием всего 72 женщин, а статистическая мощность работы была недостаточной для оценки частоты наступления беременности или живорождения [26]. Аналогичным образом, в 12-недельном пилотном исследовании с участием 28 пациенток с ожирением и СПКЯ, проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения, комбинация лираглутида (1,2 мг в сутки) и метформина повышала частоту наступления беременности по сравнению с монотерапией метформином благодаря сочетанному метаболическому и эндокринному эффекту [27]. Наконец, крупное ретроспективное когортное исследование, охватившее более 4000 случаев беременности (многие из которых были у женщин с сопутствующим СПКЯ), продемонстрировало, что применение аГПП-1 на прегравидарном этапе ассоциировано с более низким риском развития

гестационного диабета, гипертензивных расстройств, преждевременных родов и кесарева сечения [28].

И все же, несмотря на обнадеживающий характер этих данных, указанные работы были ограничены либо малым объемом выборки и коротким периодом наблюдения, либо наблюдением дизайном, что сопряжено с риском влияния на исходы неучтенных факторов и сложностями в экстраполяции результатов на всю популяцию. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку возможностей инкретиновой терапии в отношении репродуктивных исходов при СПКЯ.

Тирзепатид: «игрок будущего» в лечении СПКЯ

Сложности в коррекции веса при СПКЯ определяют растущий интерес к применению инкретин-направленной терапии в качестве эффективной лечебной опции. Тирзепатид, являясь двойным агонистом рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) («твинкретином»), превосходит селективные арГПП-1 по выраженности метаболических эффектов, а его уникальная структура обеспечивает длительный период полувыведения и удобный режим дозирования (всего 1 раз в неделю). Тирзепатид представляет собой синтетический пептид, состоящий из 39 аминокислот, структура которого была разработана путем интеграции активности ГПП-1 в последовательность нативного ГИП. Специфическая химическая модификация боковой цепи препарата (введение остатка жирной двухосновной кислоты) обеспечивает тирзепатиду высокое сродство к альбумину плазмы крови [29]. Эта структурная особенность и обуславливает длительный период полувыведения препарата и обеспечивает его высокую фармакодинамическую эффективность. Сочетание агонизма к рецепторам ГИП и ГПП-1 определяет более значимые результаты в снижении массы тела и уровня гликемии по сравнению с арГПП-1. При этом тирзепатид классифицируется как дисбалансированный двойной агонист: обладая сродством к рецептору ГИП, сопоставимым с нативным гормоном, он имеет в пять раз меньшую аффинность к рецептору ГПП-1. Такая фармакологическая особенность лекарственного средства позволяет достигать максимальной активации путей ГИП при одновременном снижении выраженности побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, характерных для ГПП-1, что существенно улучшает переносимость терапии и повышает комплаентность пациентов [29].

Несомненно, тирзепатид открывает новые возможности в терапии СПКЯ, эффективно воздействуя на ключевые патогенетические звенья (ожирение и ИР), а также положительно влияя на микробиоту кишечника, дисбиоз которой рассматривается как один из факторов развития этого синдрома. Помимо влияния на массу тела, тирзепатид доказанно модули-

рует липидный обмен, снижая уровни триглицеридов и холестерина. Механизм этого действия реализуется через ингибирование синтазы жирных кислот и фосфорилирование ключевых транскрипционных факторов, что эффективно препятствует избыточному накоплению жировой ткани и способствует метаболическому балансу. Несмотря на внушительные данные об эффективности тирзепатида в снижении кардиометаболического риска у пациентов с СД2 и/или ожирением, доказательная база приемлемости его применения при СПКЯ на сегодняшний день ограничена. Согласно результатам исследования, представленным на конференции ObesityWeek 2025, тирзепатид продемонстрировал высокую эффективность в реальных условиях среди пациенток с СПКЯ, более 90% из которых на фоне его применения потеряли не менее 10% массы тела в течение 10 мес. [30]. В это ретроспективное когортное исследование вошли женщины с СПКЯ (n = 4241, медиана возраста 34 (29–40) года) с избыточной массой тела (медианный исходный ИМТ – 35,56 (31,22–40,93) кг/м²), которым тирзепатид назначался в рамках цифрового сервиса по снижению веса, включавшего доступ к консультациям по модификации образа жизни, отслеживанию веса и другим инструментам поддержки. Через 10 мес. участницы достигли среднего снижения веса на 18,81% (95% ДИ: 17,93–19,69). При этом частота снижения общей массы тела как минимум на 15%, как минимум на 10% и как минимум на 5% составила 75,96% (95% ДИ: 66,30–84,55), 90,80% (95% ДИ: 83,94–95,55) и 96,58% (95% ДИ: 93,11–98,59%) соответственно [30].

Другое недавнее ретроспективное исследование (2024–2025) также показало высокую эффективность тирзепатида у женщин с СПКЯ и ожирением (средний исходный ИМТ – 36,51 ± 6,14 кг/м²): на фоне его применения отмечалось значимое снижение массы тела (в среднем на 9,54%, p = 0,0004) и нормализация показателей углеводного обмена (гликированный гемоглобин, гликемия натощак) [31]. Особого внимания заслуживает выраженное улучшение клинической картины: частота нарушений менструального цикла сократилась с 85,7 до 32,1% (p < 0,0001), а распространенность кистозных изменений в яичниках – с 89,3 до 41% (p < 0,0001) [31]. Полученные данные позволяют рассматривать двойные агонисты рецепторов ГИП/ГПП-1 как перспективный терапевтический ресурс для комплексной коррекции метаболических и репродуктивных нарушений при СПКЯ.

В настоящее время также начато «Клиническое исследование влияния тирзепатида на репродуктивную функцию и метаболическое здоровье у женщин с СПКЯ, имеющих избыточный вес или ожирение (PERIODS)». Это проспективное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование IV фазы, в котором планируется изучение влияния тирзепатида на дисфункцию яичников у женщин с СПКЯ,

находящихся в пременопаузальном периоде и имеющих избыточный вес (ИМТ ≥ 27 кг/м²). В качестве его первичной конечной точки обозначено улучшение дисфункции яичников, которую определяют по нерегулярности менструального цикла и частоте овуляции, у женщин с СПКЯ, связанным с избыточным весом или ожирением (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT07326111?tab=study>). Получение результатов данной работы расширит понимание возможностей применения «твинкретина» и в этой когорте женщин.

Учитывая высокую распространенность ожирения и СД2 в России, а также крайне негативное влияние этих состояний на продолжительность и качество жизни, вопрос доступности терапии тирзепатидом является критически важным для отечественных пациентов. На данный момент единственный препарат, содержащий тирзепатид, под торговым наименованием Мунджаро® (Mounjaro®) официально не зарегистрирован на территории РФ и Евразийского экономического союза и не поставляется в страны Союза. Это стимулировало российские фармацевтические компании к разработке собственных дженериков тирзепатида с целью обеспечения пациентов этим передовым лекарственным средством. В 2025 г. компанией ГЕРОФАРМ был зарегистрирован тирзепатид под торговым наименованием Седжаро®. Комплексное исследование, проведенное с использованием ортогональных методов, подтвердило, что препараты Седжаро® и Мунджаро® являются структурно идентичными, имеют сопоставимый профиль примесей и демонстрируют биологическую эквивалентность. Функциональная и метаболическая эквивалентность препаратов была достоверно подтверждена в двух клеточных тестах, отражающих фармакологически релевантные механизмы действия тирзепатида, – активацию рецепторов ГПП-1 и ГИП [32].

Вопросы репродуктивной безопасности инкретин-направленной терапии

Ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности для плода, арГПП-1 и арГИП/ГПП-1 противопоказаны при беременности. При этом широкое применение арГПП-1, улучшающее репродуктивные возможности женщин, создает настороженность в отношении незапланированных беременностей на фоне их приема. В 2024 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования по оценке нежелательных эффектов применения арГПП-1 на ранних сроках незапланированной беременности. Выборка включала женщин, получавших терапию любыми арГПП-1 (n = 168), и две группы сравнения: первую составили пациентки с СД, вторую – женщины с избыточной массой тела или ожирением без диабета. Согласно полученным результатам, непреднамеренный прием арГПП-1 в I триместре не привел к росту числа серьезных врожденных дефектов плода (2,6%) в сравнении

с группами контроля с СД (2,3%; скорректированное отношение шансов (сОШ) 0,98) или ожирением (3,9%; сОШ 0,54). При этом был зафиксирован повышенный риск прерывания беременности относительно группы СД (сОШ 3,89; $p = 0,01$), однако при сравнении с группой пациенток с ожирением статистически значимых различий по этому показателю установлено не было (сОШ 1,39; $p = 0,38$) [33].

Но, несмотря на то что результаты клинических испытаний на данный момент не выявили повышения частоты тяжелых врожденных пороков развития плода, все имеющиеся анализы обладают недостаточной статистической мощностью из-за малого объема выборки. Дефицит клинических данных диктует необходимость соблюдения строгих мер предосторожности, в частности обеспечение надежной контрацепции в период проведения терапии. Пациенткам, принимающим пероральные гормональные контрацептивы, при инициации или титрации дозы арГПП-1 и тирзепатида следует использовать дополнительные негормональные или барьерные методы защиты. Это обусловлено тем, что арГПП-1 замедляют опорожнение желудка, что может снизить всасываемость и эффективность пероральных контрацептивных средств. Кроме того, учитывая длительный срок выведения некоторых арГПП-1, пациенткам требуется их заблаговременная отмена на этапе прегравидарной подготовки («период отмывания»). Анализ фармакокинетических данных выявил значительную вариабельность периодов полувыведения у различных представителей арГПП-1 и арГИП/ГПП-1. Семаглутид (~7 дней) и тирзепатид (~5 дней) характеризуются более длительным периодом полувыведения, что позволяет принимать препарат 1 раз в неделю, но требует прекращения их использования как минимум за 35 и 25–35 дней до зачатия соответственно. Лираглутид, имеющий гораздо более короткий период полувыведения (~13 ч), может быть отменен за 3 дня до зачатия [34]. Формально для всех препаратов этого ряда существует рекомендация соблюдения «периода отмывания» длительностью 2–3 мес. до планируемого зачатия [7].

Другой серьезной проблемой является тот факт, что отмена терапии часто сопровождается быстрым возвратом массы тела и ухудшением метаболического контроля, что повышает риск избыточного гестационного набора веса и неблагоприятных перинатальных исходов. В связи с этим обсуждается необходимость своевременного перехода на разрешенную поддерживающую терапию (например, на метформин) в сочетании со строгим соблюдением программ модификации образа жизни [35]. Такой преемственный подход позволяет минимизировать метаболические риски и обеспечить более благоприятное течение перинатального периода.

Заключение

СПКЯ является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии и эндокринологии ввиду высокой частоты встречаемости и серьезных медико-социальных последствий. Клинический профиль заболевания характеризуется сочетанием репродуктивных неудач (СПКЯ – ведущая причина бесплодия во всем мире), гиперандрогении и ряда серьезных метаболических расстройств. При этом мультифакторный характер СПКЯ обуславливает необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациенток, объединяющего усилия гинекологов, эндокринологов и врачей первичного звена.

Несмотря на то что КОК и метформин остаются краеугольным камнем терапии СПКЯ, их эффективность не всегда позволяет достичь всестороннего контроля над метаболическими и репродуктивными нарушениями. В этом контексте особую востребованность приобретают инкретиновые препараты, в первую очередь семаглутид и тирзепатид. Применение этих фармакологических агентов рассматривается как значимая болезнь-модифицирующая стратегия, благодаря их многогранному действию, включающему не только эффективное снижение веса и улучшение гликемического контроля, но и положительное влияние на гиперандрогению, липидный профиль и снижение системного воспаления, что делает их особенно актуальными для пациенток с СПКЯ, отягощенным ожирением.

Литература/References

- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270–84. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Sanchez-Garrido MA, Serrano-Lopez V, Ruiz-Pino F, Vazquez MJ, Rodriguez-Martin A, Torres E, et al. Superior metabolic improvement of polycystic ovary syndrome traits after GLP1-based multi-agonist therapy. *Nat Commun.* 2024;15(1):8498. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52898-y>
- Frankowski R, Kobierecki M, Wittczak A, Rozycka-Kosmalska M, Pietras T, Sipowicz K, Kosmalski M. Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, and metabolic repercussions: The vicious cycle and its interplay with inflammation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9677. <https://doi.org/10.3390/ijms24119677>
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2447–69. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463>
- Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841–55. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
- Anala AD, Saifudeen ISH, Ibrahim M, Nanda M, Naaz N, Atkin SL. The potential utility of tirzepatide for the management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Med.* 2023;12(14):4575. <https://doi.org/10.3390/jcm12144575>
- Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(3):221–62. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4)
- Lin S, Deng Y, Huang J, Li M, Sooranna SR, Qin M, Tan B. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists on weight management and metabolic parameters in PCOS women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2025;15(1):16512. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-99622-4>
- Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399–404. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010>
- Pillilis S, Lampsas S, Kountouri A, Pliouta L, Korakas E, Livadas S, et al. The cardiometabolic risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS):

- From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Medicina* (Kaunas). 2024;60(10):1656. <https://doi.org/10.3390/medicina60101656>
12. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):911–19. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3886>
 13. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(4):495–500. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr001>
 14. Glinthborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamson B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0680-5>
 15. Chen W, Pang Y. Metabolic syndrome and PCOS: Pathogenesis and the role of metabolites. *Metabolites*. 2021;11(12):869. <https://doi.org/10.3390/metabo11120869>
 16. Szczesnowicz A, Szeliga A, Niwczyk O, Bala G, Meczekalski B. Do GLP-1 analogs have a place in the treatment of PCOS? New insights and promising therapies. *J Clin Med*. 2023;12(18):5915. <https://doi.org/10.3390/jcm12185915>
 17. Carmina E, Longo RA. Semaglutide treatment of excessive body weight in obese PCOS patients unresponsive to lifestyle programs. *J Clin Med*. 2023;12(18):5921. <https://doi.org/10.3390/jcm12185921>
 18. Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(9):1081–89. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1933433>
 19. Bader S, Bhatti R, Mussa B, Abusanana S. A systematic review of GLP-1 on anthropometrics, metabolic and endocrine parameters in patients with PCOS. *Womens Health (Lond)*. 2024;20:17455057241234530. <https://doi.org/10.1177/17455057241234530>
 20. Xu D, Nair A, Sigston C, Ho C, Li J, Yang D, et al. Potential roles of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in nondiabetic populations. *Cardiovasc Ther*. 2022;2022:6820377. <https://doi.org/10.1155/2022/6820377>
 21. Austregesilo de Athayde De Holanda Morais B, Martins Prizao V, de Moura de Souza M, Ximenes Mendes B, Rodrigues Defante ML, Cosendey Martins O, Rodrigues AM. The efficacy and safety of GLP-1 agonists in PCOS women living with obesity in promoting weight loss and hormonal regulation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2024;38(10):108834. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108834>
 22. Chen W, Xu D, Shao X, Song Q, Chen R. Meta-analysis of the effects of semaglutide on body mass index (BMI) and blood lipid levels in polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2025;41(1):2553052. <https://doi.org/10.1080/09513590.2025.2553052>
 23. Jensterle M, Ferjan S, Janez A. The maintenance of long-term weight loss after semaglutide withdrawal in obese women with PCOS treated with metformin: A 2-year observational study. *Front Endocrinol*. 2024;15:1366940. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1366940>
 24. Chen H, Lei X, Yang Z, Xu Y, Liu D, Wang C, Du H. Effects of combined metformin and semaglutide therapy on body weight, metabolic parameters, and reproductive outcomes in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: A prospective, randomized, controlled, open-label clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2025;23(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01447-3>
 25. Jensterle M, Janez A, Fliers E, DeVries JH, Vrtacnik-Bokal E, Siegelar SE. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: From physiology to therapeutic perspective. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):504–17. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz019>
 26. Nylander M, Frossing S, Clausen HV, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(1):121–27. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.023>
 27. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: A pilot randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):1–11. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0175>
 28. Imbroane MR, LeMoine F, Nau CT. Preconception glucagon-like peptide-1 receptor agonist use associated with decreased risk of adverse obstetrical outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2025;233(2):116.e1–116.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2025.01.019>
 29. Willard FS, Dourous JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140532. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532>
 30. Endocrinology Advisor. Ewumi O (The Obesity Society). Tirzepatide demonstrates real-world effectiveness in PCOS. URL: <https://www.endocrinologyadvisor.com/reports/tirzepatide-demonstrates-real-world-effectiveness-in-pcos/> (date of access – 29.01.2026).
 31. Ferdous J, Hossain MM, Faika MJ, Begum M, Mahjabeen S, Jahan A, et al. Role of tirzepatide in obesity management among women with polycystic ovary syndrome. *Int J Diabetes Endocrinol*. 2025;10(2):37–44. <https://doi.org/10.11648/j.ijde.20251002.12>
 32. 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. [Lugovik IA, Babina AV, Arutyunyan SS, Ermolaeva DO, Saparova VB, Kobleleva TN et al. The first generic tirzepatide GP30931: Physicochemical and biological similarity to the reference drug. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration*. 2025;14(2):54–74 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2084>
 33. Dao K, Shechtman S, Weber-Schoendorfer C, Diav-Citrin O, Murad RH, Berlin M, et al. Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: A multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. *BMJ Open*. 2024;14(4):e083550. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-083550>
 34. Saad Alfaiz A. GLP-1 receptor agonists and preconception planning: bridging the gap between obesity treatment and reproductive safety, a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025;87(12):8597–603. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000004189>
 35. Jensterle M, Janez A. Reframing polycystic ovary syndrome as a complication of obesity: The evolving role of incretin-based therapies. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2025;20(6):445–48. <https://doi.org/10.1080/17446651.2025.2554668>

Рукопись получена 29.01.2026. Рецензия получена 10.03.2026. Принята к публикации 24.03.2026.

Received: 29.01.2026. Revision Received: 10.03.2026. Accepted: 24.03.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ушанова Ф.О. – обзор литературы, написание и редактирование текста.

Демидова Т.Ю. – разработка концепции статьи, обзор литературы, редактирование текста, окончательное утверждение текста.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Fatima O. Ushanova – literature review, writing and editing the text.

Tatiana Yu. Demidova – development of the article concept, literature review, text editing, final approval of the text.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ушанова Фатима Омариевна ✉ – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: 117513 Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИКМ, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com.

AUTHORS INFO

Fatima O. Ushanova ✉ – C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 bldg. 6 Ostrovityanova st., Moscow 117513 Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru.

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com.



© Надыбина М.Н., Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н., 2026



Коморбидные аспекты синдрома диабетической стопы: эпидемиология, молекулярные механизмы и стратегии лечения

Надыбина М.Н.✉, Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), г. Москва, Россия

Синдром диабетической стопы (СДС) – одно из наиболее тяжелых инвалидизирующих осложнений сахарного диабета (СД), которое выступает клиническим проявлением системного поражения организма, а не только локального дефекта стопы. Данный обзор литературы освещает глобальную и российскую эпидемиологию СДС, подчеркивая его ведущую роль в структуре нетравматических ампутаций и смертности. Ключевые патогенетические звенья СДС включают диабетическую периферическую нейропатию, хроническую гипергликемию, иммунную дисфункцию и локальные биомеханические факторы, формирующие хронические незаживающие язвы. В статье также описаны роль диабетической нейроостеоартропатии, скелетно-мышечных изменений стопы и повышенного подошвенного давления, нарушений кожного барьера и фаз заживления ран в формировании СДС, обуславливающих высокую частоту инфицирования и ампутаций. Особое внимание уделено влиянию на СДС коморбидных состояний, которые через механизмы системного воспаления и усиления протромботического состояния усугубляют течение этого синдрома и увеличивают риск основных нежелательных явлений в конечностях и смертности. Наряду с этим обсуждаются генетические и эпигенетические факторы, определяющие индивидуальную предрасположенность к развитию СДС и вариабельность заживления язв. В разделе терапии представлены современные подходы к стратификации риска СДС, а также принципы лечения диабетических язв стопы, включая необходимость сахароснижающей терапии и своевременной реваскуляризации при критической ишемии. Подчеркивается важность мультидисциплинарного ведения и регулярного скрининга стоп у пациентов с выраженной коморбидностью для снижения частоты ампутаций и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, диабетические язвы стопы, диабетическая периферическая нейропатия, заболелания периферических артерий, хроническая болезнь почек

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Надыбина М.Н., Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н. Коморбидные аспекты синдрома диабетической стопы: эпидемиология, молекулярные механизмы и стратегии лечения. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):76–88.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-10>



Comorbid aspects of diabetic foot syndrome: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment strategies

Margarita N. Nadybina ✉, Tatyana Yu. Demidova, Vladimir N. Obolenskiy

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diabetic foot syndrome (DFS) is one of the most severe and disabling complications of diabetes mellitus (DM), representing a clinical manifestation of systemic involvement rather than merely a localized foot defect. This literature review highlights global and Russian epidemiology of DFS, emphasizing its central role in the prevalence of non-traumatic amputations and mortality. The key pathogenetic links of DFS include diabetic peripheral neuropathy, chronic hyperglycemia, immune dysfunction, and local biomechanical factors that contribute to the formation of chronic non-healing ulcers. The review also describes the roles of diabetic neuro-osteoarthropathy, musculoskeletal foot alterations, and elevated plantar pressure, alongside skin barrier impairment and disrupted wound healing phases, which account for high rates of infection and amputation. Special attention is paid to the impact of comorbidities on the clinical course of DFS; these conditions aggravate the syndrome through mechanisms of systemic inflammation and a prothrombotic state, thereby increasing the risk of major adverse limb events (MALE) and overall mortality. Furthermore, genetic and epigenetic factors determining individual predisposition to DFS and variability in ulcer healing are discussed. The therapeutic section presents modern approaches to DFS risk stratification and management principles for diabetic foot ulcers, including the necessity of glucose-lowering therapy and timely revascularization in cases of critical limb ischemia. The review emphasizes the need for a multidisciplinary approach and regular foot screening in patients with significant comorbidity to reduce amputation rates and improve quality of life.

Key words: diabetic foot syndrome, diabetic foot ulcers, diabetic peripheral neuropathy, peripheral artery disease, chronic kidney disease

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Nadybina MN, Demidova TYu, Obolenskiy VN. Comorbid aspects of diabetic foot syndrome: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment strategies. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):76–88.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-10>

Введение

Синдром диабетической стопы (СДС) — тяжелое инвалидизирующее осложнение сахарного диабета (СД), обусловленное поражением периферических нервов, артериального и микроциркуляторного русла и костно-суставного аппарата стопы, которое значительно повышает риск язвенно-некротических поражений и гангрены. Согласно определению международной рабочей группы по изучению диабетической стопы (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF), СДС включает одно или несколько следующих состояний: диабетическую периферическую нейропатию, заболевания периферических артерий, инфекцию стопы, язву стопы, нейроостеоартропатию, гангрену или ампутацию [1]. Язвы стоп — одни из наиболее распространенных проявлений СДС и основной причина нетравматических ампутаций в экономически развитых странах. Это серьезное осложнение диабета также является причиной снижения качества жизни и финансовых затрат для пациента и его семьи. Кроме того, оно накладывает значительное бремя на медицинские учреждения и системы здравоохранения всех стран мира, включая Россию.

Эпидемиология СДС

По данным мировых исследований, например систематического обзора и метаанализа Zhang P. et al. (2017), глобальная распространенность язв диабетической стопы достигает 6,3%, но при этом существенно различается в зависимости от географического региона: наиболее высокая их частота отмечена в Северной Америке (13,0%), самая низкая — в Океании (3,0%), в то время как в Африке, Азии и Европе наблюдаются средние показатели — 7,2, 5,5 и 5,1% соответственно. Язвы диабетической стопы чаще встречаются у мужчин (4,5%), чем у женщин (3,5%) и более распространены среди пациентов с СД 2 типа (СД2) (6,4%) в сравнении с СД 1 типа (СД1) (5,5%). Что касается общеклинических данных, то пациенты с язвами преобладают в старшей возрастной группе и характеризуются более длительным анамнезом диабета, стажем курения, а также часто сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) и диабетической ретинопатией [2]. Инфекционные осложнения развиваются примерно у 50–60% пациентов с язвами стопы и выступают мощным независимым фактором риска ампутации. Особенно возрастает риск ампутации при присоединении бактериальной инфекции. Согласно результатам популяционного когортного исследования Walsh J.W. et al. (2016), проведенного в Великобритании, 5-летняя смертность пациентов с язвами стопы примерно в 2,5 раза выше по сравнению с пациентами без СДС. Особенно высокие показатели смертности выявлены у пациентов с инфицированными язвами и гангреной (50–70% за 5 лет), что указывает на критическую роль инфекционных осложнений в определении прогноза. Анализ причин смертей показал, что сердечно-сосудистые события (ишемическая болезнь сердца, инсульт, сердечная недостаточность) служили ведущей причиной

летальности в этой популяции — их частота оказалась примерно в 3–4 раза выше, чем в популяции диабетиков без язв стопы. В исследовании также была показана более высокая распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди пациентов с язвами, которая, несомненно, ускоряет системные кардиоваскулярные события. Этот факт подчеркивает не только местное, но и системное клиническое значение СДС, его влияние на общие сердечно-сосудистые исходы и выживаемость. Однозначно доказано существование общих патофизиологических механизмов, связывающих поражение нижних конечностей с системной эндотелиальной дисфункцией, хроническим воспалением и протромботическим состоянием [3]. Инфекционные осложнения в ране возникают более чем у 40% пациентов с язвами диабетической стопы, значительно отягощают течение заболевания и имеют крайне неблагоприятный прогноз. При этом существенно повышается риск ампутации: почти половина пациентов, госпитализированных с инфицированной язвой стопы, в течение 1 года подвергаются данной операции. В среднем частота высоких ампутаций составляет 5–20%, низких ампутаций — 15–30%.

По данным Федерального регистра сахарного диабета Российской Федерации, СДС остается одним из наиболее значимых осложнений СД в нашей стране. Согласно актуальным результатам клинико-эпидемиологического мониторинга, опубликованным Дедовым И.И. с соавт. в 2023 г., частота СДС в России равна 2,9% среди пациентов с СД 1 типа (СД1) и 1,3% среди лиц с СД 2 типа (СД2). Несмотря на то что эти показатели несколько ниже глобальных значений (6,3% по данным вышеупомянутого метаанализа Zhang P. et al.), значительная абсолютная численность пациентов с СД в России — более 4,5 млн человек — превращает этот процент в серьезное бремя для системы здравоохранения.

Пациенты с диабетическими трофическими язвами стоп составляют 6–10% всех госпитализированных лиц с СД, что подчеркивает их высокую потребность в стационарной помощи. Критически важным показателем при этом является увеличение продолжительности госпитализации: средняя длительность пребывания пациентов с язвами стопы в стационаре на 60% превышает таковую у лиц без нарушений целостности кожных покровов, что отражает сложность ведения таких пациентов, необходимость длительного лечения, перевязок и контроля инфекционных осложнений [4].

СДС разделяется на три формы: нейропатическая, ишемическая и нейроишемическая. Диагностическое определение СДС в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов подразумевает обязательное наличие язвы нижних конечностей; диагноз снимается только при ее заживлении либо после выполнения ампутации.

Обязательным элементом исследования язвы служит ее оценка по классификации Вагнера (градации 0–5), позволяющая определить глубину поражения и риск

осложнений. Классификация Вагнера включает 5 степеней, где степени 0–1 – это предъязвенные дефекты и поверхностные изменения кожи, степень 2 – глубокая инфицированная язва, степень 3 – развитие остеомиелита, степени 4–5 – гангрена пальца или всей стопы. Данная градация критически важна для стратификации хирургического риска и выбора тактики ведения больного (консервативная терапия, дренирование, ампутация). Среди постоянных хронических форм СДС выделяется только диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП), известная также как стопа Шарко. Такое определение подчеркивает, что СДС – это не только дефект целостности кожных покровов, но и процесс, определяющий наиболее неблагоприятные исходы.

В нашей стране, по данным анализа Федерального регистра сахарного диабета (2016), включавшего 81 регион, распространенность СДС составила 4,7% при СД1 и 1,9% при СД2. При этом среди больных с СД2 наблюдался рост новых зарегистрированных случаев СДС в год: с 13,2 до 14,2 случая на 10 тыс. человек населения относительно 2013 г. Средний возраст развития СДС увеличился примерно на 2 года, а длительность диабета к моменту СДС возросла на 3–4 года в зависимости от типа (СД1: 15,4 → 19,0 лет; СД2: 7,4 → 10,1 года). Среди различных форм СДС в России преобладающей оказалась нейропатическая с трофической язвой (41,6% для обоих типов СД); на втором месте находится нейроишемическая форма, частота которой достигает 28,3% случаев при СД1 и 32,4% при СД2. Примечательно, что наибольшая встречаемость этой формы СДС наблюдается у пациентов с длительным стажем диабета. На ДНОАП приходится 17,9 и 7,4%, а на ишемическую форму СДС – 12,2 и 18,5% случаев при СД1 и СД2 соответственно [5].

Такая структура СДС говорит о том, что у большинства пациентов доминирует нейропатическая язвенная форма синдрома, в развитии которой играют роль поражение нервных волокон, позднее обращение к врачу и травматизация стоп. Вместе с тем существенная доля нейроишемических и ишемических форм СДС отражает выраженный вклад в развитие заболевания атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и окклюзии крупных сосудов, особенно при СД2, когда ишемический компонент выражен значительно сильнее, чем при СД1. Сравнительно меньшая частота стопы Шарко означает, что пациенты часто попадают в регистр уже на стадии образования язв либо после переломов/деформаций стопы, а не на начальной стадии нейропатии; это косвенно свидетельствует о недостаточной ранней стратификации риска и скрининге поражений стоп.

Ампутация остается наиболее тяжелым последствием СДС: по данным Галстяна Г.Р. с соавт., ее частота в данной группе больных в 17–45 раз выше, чем в общей популяции России, что демонстрирует масштаб этого инвалидизирующего осложнения. Авторы подчеркивают, что спасение нижних конечностей у пациентов с СД в России требует реализации комплексного мультидис-

циплинарного подхода, объединяющего эндокринологов, ангиохирургов, инфекционистов и травматологов, и демонстрируют, что при надлежащей организации помощи ампутации могут быть предотвращены в значительной части случаев [6].

По данным анализа вышеупомянутого Федерального регистра сахарного диабета, частота ампутаций в России в год на 10 тыс. взрослых больных выросла с 10,5 до 12,4 при СД1 и с 9,6 до 10,9 при СД2 с выраженной межрегиональной вариабельностью. Например, в некоторых регионах вообще не были зарегистрированы ампутации (Магаданская область, республики Дагестан, Северная Осетия-Алания и Тыва), тогда как в г. Севастополе, а также в Липецкой и Саратовской областях было зарегистрировано более 250 таких операций [5].

Таким образом, синдром СДС представляет собой не локальное осложнение СД, а клиническое проявление системного поражения организма с высоким риском язв, ампутаций и смерти. Именно поэтому имеющаяся статистика вызывает озабоченность и настороженность, ведь при доступности сосудистых вмешательств, контроле факторов риска и организации кабинетов диабетической стопы столь высокая доля нейроишемических/ишемических форм СДС означает, что без системных мер мы по сей день получаем пациентов уже с тяжелой стадией синдрома, сопутствующей сосудистой патологией и высоким риском ампутаций сразу при поступлении. Дальнейшее изложение будет посвящено разбору ключевых патогенетических механизмов СДС и их интеграции с коморбидными состояниями пациента.

Патогенетические механизмы развития СДС

СДС – мультифакториальное осложнение СД, в основе которого лежит сложное взаимодействие нескольких ключевых патогенетических механизмов: метаболических, микро- и макрососудистых, иммунологических и механических факторов, которые в конечном итоге приводят к хроническим незаживающим ранам на нижних конечностях. Большую роль в возникновении всех форм СДС играют периферическая нейропатия и ангиопатия, дисбаланс цитокинов, опорно-двигательные нарушения, иммунная дисфункция, нарушение процессов репарации в ранах стопы, а также общеклинические факторы риска, образ жизни и генетическая предрасположенность. Понимание вклада каждого из этих компонентов – необходимый шаг для последующей стратификации риска и выбора тактики ведения пациентов с выраженной коморбидностью. Лишь в небольшой доле случаев язвы у пациентов с СД и сопутствующими заболеваниями артерий нижних конечностей являются чисто ишемическими; обычно они болезненны и могут возникнуть даже после минимальной травмы. Однако большинство язв относятся либо к чисто нейропатическим, либо к смешанным нейроишемическим. У соответствующих пациентов симптомы могут отсутствовать из-за дистальной поли-

нейропатии, несмотря на тяжелую окклюзию сосудов и ишемию нижних конечностей, поэтому нейропатия рассматривается как основной фактор развития СДС.

Периферическая нейропатия как центральное звено патогенеза

Основными факторами развития СДС выступают диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) и ангиопатия. ДПН – наиболее распространенное неврологическое осложнение СД, которое характеризуется диффузным поражением периферических и/или автономных нервных волокон и в половине случаев может протекать бессимптомно. Дистальная симметричная полинейропатия является ее наиболее частой формой, которая поражает нижние конечности и распространяется проксимально – от пальцев стопы к вышележащим участкам конечности [7].

Поражение периферических нервов при СД обусловлено в первую очередь хронической гипергликемией. Избыточное поступление глюкозы в клетки эндотелия и нервной ткани влечет за собой активацию полиолового пути окисления глюкозы с образованием сорбитола и инозитола, которые повреждают нервные волокна. Более того, при хронической гипергликемии происходит дисрегуляция гексозаминового пути утилизации глюкозы под действием свободных радикалов, в результате чего активируются альтернативные пути ее метаболизма и образуются токсичные метаболиты. Образование конечных продуктов гликирования (КПГ) и их накопление в нейронах и эндотелиоцитах сосудов в совокупности вызывают развитие нейропатии и ангиопатии, поражение сосудов, кровоснабжающих нервные волокна (так называемых *vasa nervorum*). В дальнейшем оксидативный стресс и дислипидемия приводят к прогрессированию ДПН [8]. Гипергликемия также вызывает дисфункцию и нарушение трофики нервных волокон.

ДПН развивается, как правило, не ранее чем через 5 лет от дебюта СД1, но к моменту постановки диагноза СД2 уже присутствует у пациента. Она включает три компонента: сенсорный (потеря защитной чувствительности), моторный (слабость внутренних мышц стопы, развитие деформаций) и автономный (нарушение потоотделения, сухость кожи). Влияние всех трех компонентов на связь с СДС хорошо изучено:

- хроническая гипергликемия вызывает сегментарную демиелинизацию и дегенерацию аксонов, что клинически проявляется прогрессирующим снижением болевой, температурной, тактильной, вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Потеря всех видов защитной чувствительности и, как следствие, отсутствие боли при травмах и ожогах могут приводить к формированию длительно не заживающих ран стопы. При этом имеют значение не только травмы в быту, но и незначительные повреждения кожи, например, из-за неподходящей узкой обуви;
- изменения опорно-двигательного аппарата включают атрофию внутренней мускулатуры стопы, ограничение подвижности суставов, клювовидную или

молоткообразную деформацию пальцев, а также изменение формы стопы и биомеханики голеностопного сустава. Все эти факторы впоследствии приводят к аномальной биомеханической нагрузке на стопу, к избыточному механическому напряжению в наиболее уязвимых областях, утолщению кожи, образованию мозолей и образованию язв;

- автономная нейропатия определяет развитие ангидрога – состояния, при котором кожа становится сухой, неэластичной, склонной к трещинам и повреждениям, что создает условия для присоединения инфекции [9].

В совокупности сенсорные, моторные и автономные проявления ДПН лишают стопу защитной чувствительности, изменяют биомеханику и структуру мягких тканей, формируя предпосылки для скрытой травматизации и хронических язв. Именно поэтому ранняя диагностика нейропатии и коррекция гликемического контроля должны рассматриваться как отправная точка профилактики СДС еще до появления клинических дефектов.

Однако даже при выраженной нейропатии исход язвы во многом зависит от состояния макроциркуляторного русла, и это подчеркивает роль периферической ангиопатии как второго ключевого звена патогенеза.

Периферическая ангиопатия

Развитие СДС тесно связано с макрососудистыми осложнениями, в том числе с поражением периферических артерий нижних конечностей, которое значительно чаще встречается у людей с СД, по сравнению с общей популяцией. Согласно данным IWGDF, заболевания периферических артерий (ЗПА) встречаются у 50% пациентов с язвами стоп и являются важным фактором риска нарушения заживления ран, гангрены и ампутации нижних конечностей [1]. Процесс заживления раны напрямую зависит от полноценного кровообращения в нижней конечности и стопе. Однако из-за хронической гипергликемии при СД происходит снижение перфузии тканей, и нарушается образование новых сосудов. Ангиопатия и нарушение ангиогенеза играют ключевую роль в патогенезе СДС, способствуя гипоксии и нарушению репарации.

Ампутация как наиболее тяжелое последствие незаживающих осложненных язв стопы входит также в понятие «основные неблагоприятные события, связанные с нижними конечностями» (Major Adverse Limb Events, MALE), которые определяются как совокупность острой ишемии конечностей, крупных сосудистых ампутаций, а также угрожающей жизни ишемии, приводящей к срочной реваскуляризации. Известно, что пациенты с СД и ЗПА, у которых значения гликированного гемоглобина (HbA1c) превышают 10%, наиболее часто подвержены MALE [10].

Атеросклероз как основная причина окклюзии периферических сосудов прогрессирует через множественные механизмы – оксидативный стресс, формирование КПГ, дисфункцию эндотелия и повышенную проницаемость сосудов. Первопричиной этих измене-

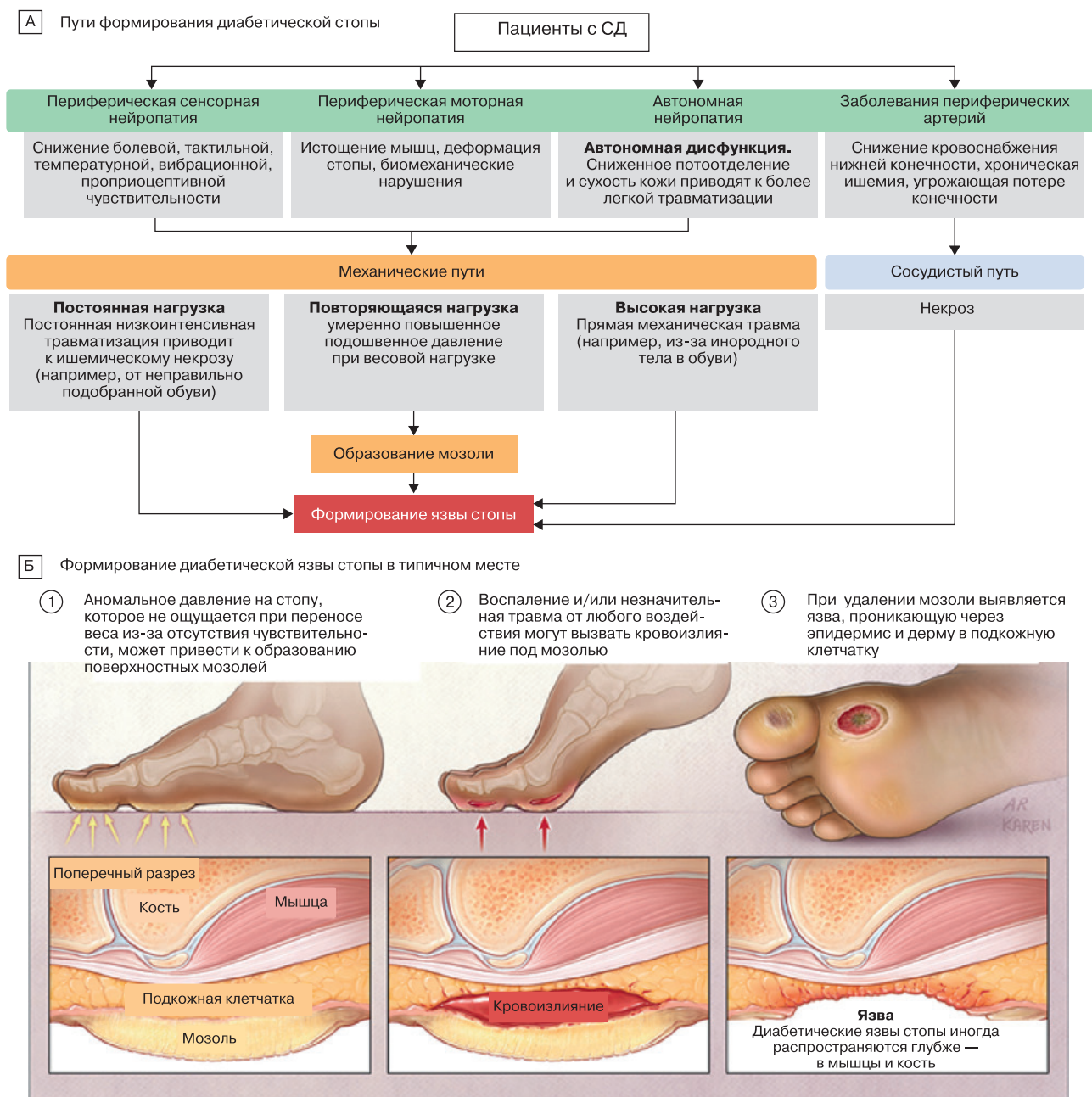


Рисунок 1. Пути формирования диабетической язвы стопы (механические и ишемические факторы) [11]
Figure 1. Ways of diabetic foot ulcer formation (mechanical and ischemic factors) [11]

Примечание: СД – сахарный диабет.

ний при СД можно считать хроническую неконтролируемую гипергликемию. Немаловажный вклад вносят и макрофаги, которые превращаются в насыщенные липидами пенистые клетки, проникают в медиальную оболочку артерий и образуют липидное ядро зрелой атеросклеротической бляшки. В то же время пролиферация гладкомышечных клеток и отложение коллагена обуславливают образование волокнистой оболочки на бляшке. Совокупность этих факторов усугубляет атеросклероз и негативно сказывается на перфузии тканей и заживлении ран на стопе. Кроме того, СД способствует развитию протромботического состояния, повышая агрегацию тромбоцитов и снижая фибринолитическую активность, что влечет за собой тромбоз артериол и ка-

пилляров и ухудшает перфузию в ишемизированных тканях. Стоит отметить, что пациенты с СД наиболее предрасположены к разрыву бляшки и неблагоприятным последствиям в нижней конечности [9].

Таким образом, диабет-ассоциированная макро- и микрососудистая патология не только инициирует ЗПА, но и делает раны крайне резистентными к лечению вследствие гипоксии, протромботического состояния и нарушения ангиогенеза. В клинической практике это проявляется более высокой частотой MALE, гангрены и ампутаций, особенно у пациентов с плохим гликемическим контролем и отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Общие механизмы развития язв при СДС представлены на рисунке 1.

Как уже было отмечено, хроническая гипергликемия – ключевой фактор формирования как диабетической периферической нейропатии, так и периферической ангиопатии, включая поражение макро- и микрососудистого русла. Она инициирует каскад нарушений на разных уровнях организма: накопление КППГ, активацию прооксидантных путей метаболизма, дисфункцию эндотелия и развитие хронического системного воспаления. На этом фоне развиваются не только периферическая нейропатия и ангиопатия, но и прогрессирующие биомеханические и костно-суставные деформации, которые также осложняют процессы репарации и регенерации в ране. Стойкая гипергликемия приводит к утолщению базальной мембраны капилляров, что ухудшает обмен кислородом и нутриентами между кровью и тканями, способствуя гипоксии в местах изъязвления. Кроме того, КППГ уменьшают выработку оксида азота (NO) в эндотелии; в результате этого происходят снижение вазодилатации и ухудшение перфузии тканей, замедляющие заживление язвы. Известно также, что при СД снижается количество и функция эндотелиальных клеток-предшественников, которые имеют решающее значение для восстановления и регенерации сосудов [8].

Важно более детально рассмотреть роль персистирующей гипергликемии в запуске метаболических нарушений, а также ее связь с системой воспалительных маркеров, так как именно хроническое воспаление формирует фон, на котором реализуются сосудистые осложнения и прогрессирует поражение нижних конечностей.

Воспалительные маркеры и иммунная дисфункция

Иммунная дисфункция у пациентов с СД значительно повышает восприимчивость к инфекциям раневых дефектов стопы, чтократно повышает риски неблагоприятного исхода и ампутаций. Известно, что у пациентов с СД снижены основные функции нейтрофилов, такие как хемотаксис, фагоцитоз, выделение антимикробных пептидов; все это уменьшает клиренс бактерий в ране. Дисфункция Т-клеток и задержка апоптоза нейтрофилов пролонгируют воспаление и способствуют некрозу тканей. Для пациентов с СД в целом характерно провоспалительное и прооксидативное состояние, однако наличие у них СДС отражается в гораздо большем окислительном стрессе и повышенном соотношении нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и тромбоцитов к нейтрофилам (PLR). Современные исследования показали, что значения NLR и PLR у пациентов с диабетическими язвами стоп выше по сравнению с пациентами без СДС, а следовательно, эти показатели могут служить важными косвенными маркерами хронического воспаления и неблагоприятного исхода [12].

Другие ключевые воспалительные цитокины, напрямую ассоциированные с СДС, – высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), ади-

понектин, мочевая кислота (МК), а также общеклинические маркеры, такие как HbA_{1c}, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), общий холестерин и триглицериды. В исследовании Huang X. et al. (2023) было доказано, что высокий показатель соотношения МК к HbA_{1c} (>39,07) ассоциирован с повышенным риском смертности от всех причин у пациентов с диабетическими язвами стопы, особенно в когорте лиц старше 60 лет. На каждый 1% увеличения этого соотношения уровень смертности возрастал в 3,45 раза [13]. В работе Li M. et al. (2023) высокий уровень МК ассоциировался с повышенной 2-летней смертностью в целом у пациентов с СДС. Средний уровень МК в группе выживших составил 311,6 мкмоль/л, тогда как у умерших – 383,8 мкмоль/л ($p = 0,044$). Однако стоит отметить, что МК не вошла в итоговый набор ключевых предикторов ампутации, поскольку ее прогностическая ценность для этого исхода была ниже по сравнению с другими факторами (протеинурией, числом тромбоцитов, уровнем альбумина крови) [14].

Ангиогенез в норме при заживлении тканей включает действие цитокинов и факторов роста, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), фактора роста фибробластов-1 (fibroblast growth factor, FGF), индуцируемого гипоксией фактора-1 α (Hypoxia-Inducible Factor, HIF-1 α) и фактора роста стромальных клеток-1 (Stromal-Derived Factor, SDF-1). Их взаимодействие играет решающую роль в оксигенации тканей, клеточном восстановлении и росте новообразованных кровеносных сосудов. Однако у пациентов с диабетом нарушен ответ на гипоксию, и дисбаланс этих цитокинов приводит к изменению механизма заживления ран. Снижение уровня всех факторов роста служит основной причиной резистентности к лечению диабетических язв стопы. VEGF является одним из ключевых факторов, экспрессия которого снижается при стойкой гипергликемии, в результате чего нарушаются формирование коллатералей, репарация сосудов и задерживается регенерация тканей в местах изъязвлений стопы [9]. Снижение функции эндотелиальных клеток-предшественников и недостаточное развитие капиллярной сети дополнительно ограничивают сосудистую регенерацию. Преобладание трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), ангиостатина, эндостатина, тромбоспондина-1 и других молекул также нарушает ангиогенез и заживление ран [15].

Биомеханические и скелетно-мышечные факторы

На этом фоне любые локальные биомеханические и костно-суставные нарушения стопы быстрее трансформируются в клинически значимые язвы, что подчеркивает необходимость комплексной оценки как метаболических, так и механических факторов риска, играющих важную роль в развитии СДС. Гликирование коллагена в сухожилиях и связках, особенно в ахилловом сухожилии, вызывает при СД синдром ограниченной подвижности суставов, что изменя-

ет распределение плантарного давления и предрасполагает к формированию язв. Основным механизмом патогенеза заключается в том, что КПП образуют поперечные шивки между коллагеновыми волокнами, и это приводит к дезорганизации волокон, потере их гибкости, ограничению подвижности и скольжения сухожилия, а также снижению амплитуды движений сустава. Более того, происходит смещение синтеза от коллагена I типа к коллагену III типа, который преобладает как маркер хронического повреждения. Совокупность этих факторов обуславливает хроническую тендинопатию и увеличение жесткости ахиллова сухожилия. Клинически это проявляется ограничением дорсифлексии голеностопного сустава и усиленным подошвенным сгибанием [16]. Наличие мозолей, ограниченная подвижность суставов и скорость ходьбы также могут способствовать изменению биомеханики, неправильному распределению подошвенного давления и риску развития нейроишемических поражений и язв стопы.

К скелетно-мышечным факторам, связанным с высоким подошвенным давлением и влияющим на биомеханику стопы, относят ограничение движений голеностопного сустава и большого пальца, когтевидную и молоткообразную деформацию пальцев стопы, а также наличие ДПН и высокий индекс массы тела. Известно, что пациенты с факторами, влияющими на биомеханику стопы, имеют более высокие значения подошвенного давления, а значит, и наибольшую предрасположенность к развитию СДС. Именно поэтому выявление клинических факторов, повышающих риск развития СДС и ампутаций, должны быть первоочередной задачей для врачей.

Согласно рекомендациям IWGDF, высокое подошвенное давление – важный независимый фактор риска развития СДС, поэтому для снижения риска возникновения язв стопы пациентам рекомендуется поддерживать максимальное давление в обуви на уровне <200 кПа [1]. Более ранние исследования продемонстрировали, что люди с пиковым давлением на подошву >650 кПа подвергаются в 6 раз большему риску образования язв, чем люди с более низкими значениями этого показателя [17].

Зоны стопы, подверженные повышенной нагрузке и наибольшему риску язвообразования, включают подошвенную поверхность переднего отдела стопы (головки плюсневых костей и межпальцевые промежутки), кончики и тыльно-дистальные поверхности пальцев, а также пяточную область. Под головками 1-й и 2-й плюсневых костей формируется максимальное плантарное давление, и часто возникает гиперкератоз, за которым могут быть незаметны кожные повреждения и новообразованные язвы. Дистальные отделы пальцев (особенно молотообразные/когтеобразные), межпальцевые пространства из-за деформации, трения и сдавления внутри обуви также сильно подвержены появлению мозолей, под которыми часто формируются

язвы. Что касается пяточной области, то она особенно уязвима у лежачих или малоподвижных больных в условиях постоянного давления. Если же максимальное избыточное давление при ходьбе оказывается на тыльную поверхность стопы, то в этой зоне возникает гиперемия как предъязвенное изменение кожи.

Известно, что у пациентов с СД2 по данным ультразвукового исследования наблюдается значительное уменьшение толщины внутренних мышц стопы, подошвенной фасции и кожи подошвы ($p < 0,05$), что приводит к повышенному давлению на подошву и высокому риску осложнений. Стоит отметить, что эти функциональные изменения стопы могут присутствовать у пациента значительно раньше клинических проявлений ДПН, а значит, они определяют течение заболевания и риски осложнений [18].

Роль ДНОАП в прогрессировании СДС

ДНОАП, или стопа Шарко, – это относительно безболезненная, прогрессирующая, деструктивная артропатия одного или нескольких суставов, сопровождающаяся неврологическим дефицитом. Современные научные публикации подтверждают, что ДНОАП при СД значительно повышает риск формирования язв стопы, а также присоединения инфекции и развития остеомиелита, что отражается в целом на высоких показателях ампутаций и инвалидизации. Так, ежегодный риск развития язв стопы у пациентов с ДНОАП составляет 17%. Риск ампутации нижних конечностей у таких пациентов с изъязвлением в 12 раз выше по сравнению с пациентами со стопой Шарко без изъязвления [19]. Один из основных факторов развития ДНОАП – изменение биомеханики стопы, как было описано выше, поэтому единственным эффективным методом ее лечения служит индивидуальная разгрузочная повязка (ИРП) Total Contact Cast для снижения давления на подошву и язвенный дефект. Немаловажное значение имеют особенности костного метаболизма в патогенезе стопы Шарко, а именно дисбаланс остеобластов/остеокластов и чрезмерная остеокластическая активность. Дело в том, что при ДНОАП на молекулярном уровне снижается количество нейротропного пептида, связанного с геном кальцитонина (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP), который в норме ингибирует активность остеокластов. В результате у таких пациентов выше риск костных деформаций стопы и изъязвлений. Также большую роль играет повышенный уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , нарушение внутриклеточных сигнальных путей, накопление КПП и другие факторы, которые также способствуют локальной активации остеокластов, усиленной резорбции кости и нарушению минерализации костного матрикса [19].

Таким образом, биомеханическая перегрузка, деформация пальцев и стопы, утолщение сухожилий и формирование стопы Шарко создают устойчивые зоны избыточного плантарного давления и хронической травматизации. При наличии нейропатии и ишемии эти локальные факторы становятся триггером для

образования хронических незаживающих язв, вторичного инфицирования и неблагоприятных клинических исходов.

Кожные изменения

Нарушения кожного барьера и локального заживления ран дополняют общую картину патогенеза СДС и объясняют, почему даже небольшие повреждения кожи у коморбидного пациента могут иметь фатальные последствия. Дерматологическая целостность – важнейшая функция кожи человека. Заживление ран – хорошо скоординированный и сложный механизм, нарушение которого может приводить к серьезным последствиям, например к развитию хронических ран и ампутации. Персистенция язв при СДС обусловлена комплексом факторов: хроническое воспаление, гипергликемия и иммунная дисфункция создают среду, неблагоприятную для регенерации тканей и нарушают все фазы заживления ран, а именно воспаление, пролиферацию и ремоделирование. Кожные проявления, ассоциированные с сопутствующими ЗПА, такие как диабетическая дермопатия, гиперкератоз, холодные конечности и дистрофия ногтей на ногах, также предрасполагают к повреждениям кожного покрова и присоединению инфекции. Нарушение хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов в ране снижает эффективность бактериального клиренса и дополнительно повышает риск колонизации ран патогенными бактериями [8].

В настоящее время активно изучается взаимосвязь между кожными и желудочно-кишечными микробами. Ученые утверждают, что любые изменения в местной кожной и желудочно-кишечной микрофлоре могут положительно или отрицательно влиять на заживление ран, прямо или косвенно воздействуя на различные факторы – уровень оксигенации тканей, артериальное давление, воспаление и иммунную систему [20]. Передовые методы лечения ран, такие как использование факторов роста, биоактивных повязок, терапия отрицательным давлением и стволовыми клетками, могут способствовать более быстрому восстановлению и регенерации тканей и активно используются в лечении пациентов в целях спасения конечности [9].

Клинические факторы риска

В контексте коморбидной эндокринопатии критическое значение приобретает сочетание СДС с традиционными факторами риска. К последним относятся такие сопутствующие заболевания, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), дислипидемия, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ХБП. Совокупность этих факторов через общие механизмы (такие как системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, протромботическое состояние) значительно ухудшает прогноз СДС.

Наличие АГ у пациентов с ЗПА и СДС рассматривается как независимый фактор, повышающий риск

как первичных ампутаций, так и повторных хирургических вмешательств на конечностях. Своевременно назначенное фармакологическое лечение, например ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), позволяет увеличить частоту спасения конечностей и улучшить исходы у пациентов с ЗПА высокого риска.

Дислипидемия выступает одним из ключевых модифицируемых предикторов MALE. Прогрессирование атеросклероза и ЗПА влечет за собой сниженную перфузию тканей и способствуют развитию хронических сосудистых осложнений СД и тяжелому течению СДС. Известно, что со снижением уровня ЛПНП у пациентов уменьшается частота неблагоприятных событий в нижних конечностях. В связи с этим высокоинтенсивная терапия статинами рассматривается как основа лечения, достоверно уменьшающая риск MALE и способная поддерживать в долгосрочной перспективе проходимость уже реваскуляризированных сегментов. Biscetti F. et al. акцентируют внимание на том, что низкая приверженность врачей и пациентов к гиплипидемической терапии определяет недостаточную реализацию протективного эффекта в отношении сосудов и предрасполагает к тяжелому осложненному течению ЗПА [10].

Длительность и контроль диабета, курение, предшествующие травмы также могут предопределять исход СДС. Средняя длительность диабета до развития СДС составляет 15–19 лет при СД1 и 7–10 лет при СД2. Исследования демонстрируют, что уровень HbA1c выше 7% в течение 3 и более лет существенно увеличивает риск ДПН и образования язв. Вариабельность гликемии играет не менее важную роль, чем уровень HbA1c, и тоже ассоциирована с развитием болевой периферической нейропатии и СДС. Исследования с 15-летним периодом наблюдения свидетельствуют, что пожилой возраст связан с повышенным риском СДС, и это может объясняться прогрессирующим характером диабета и его осложнений [21]. Мужской пол, инсулинотерапия, курение, семейный анамнез СД, ожирение, дислипидемия, отсутствие физической активности и сопутствующие осложнения диабета, такие как диабетическая ретинопатия и нефропатия, также ассоциированы с более высоким риском развития СДС [22]. В частности, ожирение увеличивает плантарное давление, а курение ускоряет атеросклероз, уменьшая периферическую циркуляцию и повышая риски образования язв и ранней ампутации.

ХБП – один из ключевых органных предикторов неблагоприятных исходов для нижних конечностей у пациентов с СД и периферическим атеросклерозом. Общие механизмы взаимосвязи СДС и ХБП включают системное воспаление, влияние уремических токсинов, эндотелиальную дисфункцию, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, анемию и тканевую гипоксию. Кроме того, ХБП также выступает как независимый

фактор неблагоприятных исходов реваскуляризации, ампутаций и повторных MALE, поскольку вносит выраженный вклад в системный кальциноз интимы и меди артерий. Клинические последствия, такие как прогрессирование язв, риск инфицирования, ампутаций, смертности, MALE/MAFE, при ХБП обретают огромное значение. Важная роль отводится и снижению уровня при ХБП фетуина А – белка-ингибитора кальцификации, который в норме оказывает защитное действие на сосуды. Его дефицит при ХБП облегчает отложение кальция и фосфатов в сосудистой стенке и усугубляет сосудистое поражение [10].

Современные литературные обзоры, посвященные взаимосвязи ХБП и СДС, говорят о том, что у 40% пациентов с СД развивается ХБП, а у 19–34% – язвы стопы. У пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации чаще встречается ДНП и анамнез язв, чем при нормальной почечной функции, даже при сопоставимом гликемическом контроле. При этом у больных с терминальной почечной недостаточностью и на диализе в 7,5 раза повышаются риски ампутации по сравнению с людьми без диабета. Более того, сопутствующая альбуминурия ассоциирована не только с развитием язв, но и с повышением внутрибольничной летальности и общей смертности пациентов с СДС [23].

ХБП и СДС имеют ряд общих патофизиологических особенностей, основа которых ЗПА. Так, сопутствующее диабету поражение периферических артерий нижних конечностей и почечных артерий вследствие нефропатии рассматривается как заболевание с единым патогенезом. Также доказано влияние на прогрессирование ДПН уремических токсинов, ухудшающих заживление ран и повышающих риск инфицирования. Таким образом, ХБП является независимым предиктором ампутаций и смертности у пациентов с диабетическими язвами, а пациенты с СД и терминальной ХБП на диализе относятся к наиболее тяжелой категории подиатрического риска. Этот риск во многом опосредован через поражение периферических артерий и уремическое воспаление. Поэтому особую практическую значимость имеют контроль протеинурии, правильный выбор антигипертензивной и сахароснижающей терапии для поддержания кардиоренального баланса и благоприятного предсказуемого течения СДС.

НАЖБП служит связующим звеном между дислипидемией и атеросклерозом периферических артерий, поскольку хроническое воспаление в печени поддерживает постоянно повышенный уровень циркулирующих цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α), значительно увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). А при наличии СДС в сочетании с ишемией нижних конечностей образуются стойкие рефрактерные язвы, которые становятся основной причиной ампутации конечности и даже смерти пациентов. НАЖБП и СДС связаны общими системными меха-

низмами, которые служат предпосылками повреждения нервов и артерий стопы: это инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушения липидного обмена, гипергликемия. Во-первых, НАЖБП сопровождается системной инсулинорезистентностью и проявляется увеличением печеночного глюконеогенеза, гипергликемией, гиперинсулинемией. Также стоит отметить роль печени как источника провоспалительных цитокинов, высокий уровень которых ассоциирован с более тяжелым течением СДС. Особенно активно при НАЖБП гепатоциты и клетки Купфера продуцируют ФНО- α , ИЛ-6 и другие цитокины, формируя низкоинтенсивное системное воспаление. Повреждение эндотелия, нарушение вазодилатации через снижение выработки NO способствуют гиперкоагуляции и являются ключевыми факторами ухудшения микроциркуляции в *vasa nervorum* и тканях стопы [24].

Индексы фиброза (такие как NAFLD fibrosis score и FIB-4), по данным исследований, значимо выше у пациентов с ДПН. Kim K. et al. акцентируют внимание на том, что именно фиброз печени, а не сам по себе стеатоз, может быть связан с развитием ДПН у пациентов с СД2, и подчеркивают необходимость более пристального скрининга нейропатии у больных СД2 с НАЖБП и высокими индексами фиброза [25].

Таким образом, ССЗ и НАЖБП формируют основу кардио-рено-метаболического профиля пациента с диабетом. Совокупность этих состояний усиливает системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и протромботическое состояние. Практическую значимость обретает коррекция массы тела и метаболического статуса, а также гепатопротекторная терапия, воздействующая одновременно на НАЖБП и общий сердечно-сосудистый риск. В целом длительность диабета, декомпенсация углеводного обмена, сопутствующие заболевания, такие как ожирение, АГ, дислипидемия, НАЖБП, ХБП и ЗПА, вносят значительный вклад в развитие и прогрессирование СДС, влияя на заживление раневых дефектов и на выбор тактики лечения врачом.

Генетические и эпигенетические факторы риска СДС

Клиническое течение СДС неоднородно у разных пациентов, что объясняется различиями не только в вышеупомянутых факторах риска, но и генетической предрасположенностью и эпигенетическими модификациями. Понимание этих особенностей дает возможность объяснить вариабельность течения СДС у пациентов и в перспективе использовать молекулярные маркеры для более точной стратификации риска и персонализации профилактики.

Крупное когортное исследование 8909 пациентов с СД2 в Китае показало связь семейного анамнеза диабета с осложнениями диабетической стопы. Так,

наличие СД у родственников первой степени родства было положительно ассоциировано с повышенным риском СДС, и чем большее число родственников пациента страдает диабетом, тем выше эта ассоциация. Особое внимание исследователи уделяют феномену материнской трансмиссии при СД2, который объясняется материнским генетическим вкладом. Пациенты, чьи матери страдали СД, имели статистически значимо более высокий риск диабетических осложнений стопы. Те же авторы приводят данные о том, что полиморфизмы генов *MAPK14*, *TNFRSF11B*, *MCPI*, *VEGF*, *TNF-α* и *OPG* ассоциированы с осложненным течением СДС [26].

Эпигенетические модификации представляют собой важное связующее звено между факторами образа жизни, экспрессией генов и их общим влиянием на СДС. Эпигенетические изменения – это наследуемые модификации генов, которые не связаны с изменениями в последовательности ДНК. Они включают метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляцию посредством некодирующих РНК, в частности микроРНК.

Метилирование ДНК имеет существенное значение в регуляции заживления диабетических ран. Исследования показали, что у пациентов с язвами диабетической стопы наблюдаются aberrантные паттерны метилирования ДНК в генах, ассоциированных с заживлением ран, ангиогенезом и сборкой внеклеточного матрикса. Причина в том, что в гипергликемической среде экспрессия DNMT1 (ДНК-метилтрансферазы 1) повышена, что приводит к гиперметилированию промоторов генов противовоспалительных макрофагов (M2) и способствует их подавлению. Из-за невозможности перехода в противовоспалительное состояние макрофаги продолжают вырабатывать провоспалительные цитокины и поддерживать персистирующее воспаление.

Интересно, что накопление КППГ, напротив, вызывает гипометилирование промотора гена MMP9 (матриксной металлопротеиназы-9) в кератиноцитах, что определяет его избыточную экспрессию и нарушение миграции кератиноцитов, а значит, влияет на динамику заживления раны. Этот факт свидетельствует, что гипергликемия может как увеличивать, так и уменьшать метилирование различных генов. Значительно более низкий уровень метилирования ДНК также обнаружен в фибробластах, взятых из ран стопы пациентов с СДС, по сравнению с пациентами без этого синдрома.

Метилирование ДНК играет ключевую роль в процессе метаболической памяти. Это концепция, согласно которой интенсивный контроль гликемии в течение ряда лет оказывает долгосрочное положительное действие даже после декомпенсации и ухудшении показателей глюкозы крови. И напротив, эпигенетические паттерны, связанные с хронической гипергликемией, поддерживают и стимулируют прогрессию

заболеваний и осложнений даже после улучшения гликемического контроля. Кроме того, эти паттерны могут передаваться по наследству и детерминировать развитие осложнений у потомства. Эпигенетические изменения происходят как в половых клетках, так и в тканях плода. Например, материнская гипергликемия, ожирение или метаболические нарушения во время беременности индуцируют так называемое внутриутробное программирование через механизмы метилирования ДНК и модификации гистонов, что определяет предрасположенность человека к СД и его осложнениям во взрослом возрасте [27].

МикроРНК представляют собой класс эпигенетических регуляторов, играющих важную роль в патогенезе СДС. Согласно данным исследований, экспрессия микроРНК-155 значительно повышена в периферической крови и тканях раневых дефектов стопы пациентов с СДС по сравнению с больными СД без осложнений, что отрицательно коррелирует со скоростью заживления язв через 8 нед. Наблюдалось более тяжелое течение СДС при оценке по Вагнеру и повышение воспалительных маркеров (СРБ, количество лейкоцитов, $p < 0,05$). Повышенная экспрессия микроРНК-155 в клетках вносит вклад в персистенцию воспаления, а также усугубляет миграцию и пролиферацию кератиноцитов, тем самым препятствуя реэпителизации ран, и, как следствие, служит независимым фактором риска СДС и потенциальным биомаркером для его диагностики и оценки прогноза [28].

В исследовании Pichu S. et al. (2021) было обнаружено, что экспрессия HIF-1α значительно снижена в сыворотке и тканях пациентов с СДС ($p < 0,005$), а экспрессия микроРНК-210, напротив, повышена по сравнению с группой СД2 без осложнений и контрольной группой ($p < 0,05$). Авторы объясняют такие результаты тем, что в условиях СДС микроРНК-210 экспрессируется чрезмерно и, в свою очередь, подавляет активацию HIF-1α-зависимых путей. Это вызывает нарушение гипоксического ответа на воспаление в ранах стопы у пациентов с СДС. Таким образом, микроРНК-210 может служить маркером ранней диагностики СДС для прогнозирования исходов и предотвращения ампутаций. Добавим, что в этом исследовании у пациентов с СДС оказались повышены уровни ИЛ-6 и ФНО-α [29].

Известно, что и множество других микроРНК тесно вовлечено в механизмы воспаления, ангиогенеза, реэпителизации, ремоделирования на всех стадиях заживления диабетических язв. Например, в диабетических ранах снижены концентрации микроРНК-146a, микроРНК-21, что негативно сказывается на адекватном воспалительном ответе и реэпителизации. Концентрация антиангиогенных микроРНК-26a и микроРНК-15b, напротив, повышена. Таким образом, микроРНК выступают мощными регуляторами клеточных ответов на всех стадиях заживления ран и представляют собой перспективные терапевтические мишени [30].

Совокупность данных о генетических полиморфизмах, паттернах метилирования ДНК и профиле микроРНК демонстрирует, что риск СДС и особенно заживления язв во многом определяются не только классическими факторами риска. Это открывает возможности для таргетной терапии и использования молекулярных маркеров как инструментов прогнозирования и лечения.

На этом фоне современный подход к терапии СДС должен учитывать не только локальное состояние раны и сосудов, но и потенциальные молекулярные мишени, что находит отражение в современных и перспективных терапевтических стратегиях.

Современные и перспективные терапевтические стратегии

В настоящий момент ключевым прогностическим инструментом для оценки морфологического поражения тканей стопы, перфузии нижних конечностей и тяжести инфекционного процесса при СДС служит классификация WIfI (Wound – рана, Ischemia – ишемия, foot Infection – инфекция стопы), разработанная для стратификации риска потери конечности в течение 1 года и оценки потенциальной пользы реваскуляризации. Результаты оценки по этой шкале напрямую определяют тактику ведения пациента: при низком риске потери конечности врач фокусируется на консервативном лечении (разгрузка стопы, местное лечение раны), в то время как при высоком риске приоритет отдается реваскуляризации (эндоваскулярной или открытой) для снижения ампутационного риска (с учетом коморбидности).

Поддержание гликемического контроля – один из базовых подходов к лечению СДС – также корректируется в зависимости от результатов WIfI: например, коморбидность (ССЗ, ХБП) увеличивает необходимость кардиоренальной протекции и назначения препаратов из групп ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 с целью устойчивого гликемического контроля и улучшения прогноза.

Хирургическая обработка раны антисептиками на водной основе является основой лечения язвенных дефектов при СДС и направлена на устранение фибрина и некротизированных тканей из раны. Обязательно еженедельное наложение асептических повязок для создания оптимальной заживляющей среды. Разгрузка конечности с помощью индивидуальной разгрузочной повязки Total Contact Cast также считается «золотым стандартом» в лечении невропатической формы СДС. При отсутствии заживления раны за **4 нед.** полноценного лечения применяется адьювантная терапия: местное введение факторов роста, терапия плюрипотентными стволовыми клетками, применение препаратов на основе эпидермального ростового фактора с регулярной оценкой динамики [31].

Антибактериальная терапия

При инфекционных осложнениях СДС гораздо более характерны именно низкие ампутации на уровне пальцев или стопы. Такая высокая распространенность хирургических вмешательств обусловлена микробной инвазией в глубокие слои тканей и кость, развитием остеомиелита, а также выраженным локальным и системным воспалением, превышающим способность иммунной системы контролировать инфекцию в условиях диабетического иммунодефицита. Поэтому раннее выявление микробной колонизации, адекватная антибактериальная терапия, хирургическое дебридирование и контроль гликемии критически важны для предотвращения ампутации.

Антибактериальная терапия (АБТ) лежит в основе лечения инфекционных осложнений СДС, которые клинически диагностируются по наличию местного отека тканей, гиперемии, гипертермии и гнойного отделяемого. В 80–90% случаев инфекционные осложнения являются полимикробными: чаще всего в ране доминируют *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, энтерококки, стрептококки и другие виды патогенов. Выбор АБТ осуществляется исходя из степени тяжести раневой инфекции по результатам бактериологического исследования образца ткани. При выявлении остеомиелита проводится удаление пораженной кости с последующей АБТ [32].

Хирургическое лечение СДС строится по принципу максимально дистального вмешательства с целью функционального сохранения конечности; срочное вмешательство показано при тяжелой инфекции, абсцессах, некротизирующем фасциите. Как уже было сказано ранее, ЗПА значительно ухудшают заживление раны и выживаемость, поэтому своевременная реваскуляризация (открытое шунтирование или эндоваскулярная хирургия), направленная на восстановление артериального кровотока в стопе, повышает шансы сохранения конечности. Базовый скрининг включает пальпацию пульса на тыльной артерии стопы, однако этот метод требует дополнения неинвазивными тестами: например, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) <0,9 свидетельствует о снижении кровотока в артериях нижних конечностей. Стоит отметить, что при кальцинозе медиальной оболочки артерий у больных СД ЛПИ часто ложно завышен, поэтому предпочтительна дополнительная оценка пальце-плечевого индекса (ППИ), а также транскутанная оксиметрия (TcPO₂). Пороговые значения ППИ составляют ≥30 мм рт. ст., TcPO₂ – ≥25 мм рт. ст. При наличии диабетической язвы и выраженной ишемии (лодыжечное давление <50 мм рт. ст. или пальцевое давление <30 мм рт. ст., TcPO₂ <25 мм рт. ст.) ставится диагноз критической ишемии нижней конечности с немедленным направлением пациента к сосудистому хирургу [31].

У пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, угрожающей ампутацией, отсроченная реваскуляризация ассоциирована с замедленным за-

живлением ран, а ожидание более 14 дней до реваскуляризации нижних конечностей сопряжено с большей частотой высокой ампутации по сравнению с более ранней реваскуляризацией [11]. Поэтому решение о методе реваскуляризации принимается в кратчайшие сроки с учетом тяжести ишемии, данных WIfI и общего операционного риска. При этом целью вмешательства служит восстановление перфузии для заживления язвы и предотвращения ампутации.

Заключение

СДС представляет собой многофакторное осложнение СД, которое ассоциировано не только с локальными изменениями на уровне стопы, но и с системными метаболическими нарушениями в организме. В его патогенезе задействованы множественные механизмы, что требует комплексного подхода к лечению с учетом коморбидного профиля пациента. Результаты проведенного нами обзора литературы демонстрируют взаимосвязь ДПН, макро- и микроангиопатии, иммунной дисфункции и биомеханических нарушений, которые на фоне хронической гипергликемии приводят к образованию и прогрессированию диабетических язв стопы.

На тканевом уровне при этом одновременно происходит повреждение нервов, сосудов и опорно-двигательного аппарата стопы, вызывающее нарушение болевой чувствительности и способствующее травматизации стопы при незначительных минимальных воздействиях. Активация воспалительных процессов, недостаточное кровоснабжение в ране и хроническая гипергликемия создают неблагоприятный метаболический фон, при котором замедляется заживление язвенных дефектов.

Коморбидные состояния (ХБП, НАЖБП, ИБС, АГ, дислипидемия) выступают не только фоновыми факторами, но и активными предикторами риска нежелательных явлений в конечностях и летальности через общие механизмы развития эндотелиальной дисфункции и системного воспаления.

Определяющую роль в прогнозе СДС играют и другие индивидуальные предпосылки — как клинические (длительность диабета, качество гликемического контроля), так и генетические, которые объясняют, почему одни пациенты остаются защищены от осложнений, а другие сталкиваются с тяжелыми трофическими язвами. Эпигенетические изменения служат связующим звеном между генотипом пациента и влиянием на него факторов окружающей среды.

Наряду с этим важным фактором исходов СДС является качество врачебной помощи. Своевременное выявление предъязвенных изменений стопы, таких как гиперкератоз на подошвенной или гиперемия на тыльной стороне стопы, помогает своевременно начать лечение и разгрузку зон повышенного давления. Кроме того, надлежащее местное лечение ран и обучение пациентов технике ухода за стопами способны значительно замедлить прогрессирование осложнений и предотвратить развитие язвенных дефектов.

Практические рекомендации для клиницистов при СДС включают обязательный осмотр стоп пациента при каждом визите к врачу, особенно при выраженной коморбидности, которая обретает огромное значение для прогнозирования исходов. При этом алгоритм оценки риска должен включать общеклинические данные, оценку раневого дефекта по классификации Вагнера, ишемии нижней конечности по шкале WIfI, а также лабораторно-инструментальные исследования. Особенно важен мультидисциплинарный подход (наблюдение эндокринолога, нефролога, кардиолога, сосудистого хирурга, подолога) не только на стационарном, но и на амбулаторно этапе.

Представленный обзор литературы имеет практическую значимость для понимания механизмов развития СДС и обоснования индивидуального подхода к каждому пациенту. Необходимы дальнейшие исследования эпигенетических маркеров и способов лечения СДС, направленных на улучшение микроциркуляции в стопе, с целью уменьшения числа ампутаций и улучшения качества жизни пациентов.

Литература/References

1. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, van Netten JJ; International Working Group on the Diabetic Foot. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3269. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3269>
2. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine* vol. *Ann Med*. 2017;49(2):106–16. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
3. Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*. 2016;33(11):1493–98. <https://doi.org/10.1111/dme.13054>
4. 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 Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Diabetes Registry for 2010–2022. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
5. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н. с соавт. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в российской федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018;21(3):170–177. [Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Egorova DN et al. Epidemiology of diabetic foot syndrome and lower limb amputations in the Russian Federation according to the Federal Diabetes Registry (2013–2016). *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2018;21(3):170–177 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM9688>
6. 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. [Galstyan GR, Artemova EV, Barduyugov PS, Bondarenko ON, Djemilova ZN, Doronina LP et al. Saving lower limbs in patients with diabetes mellitus: The impossible is possible. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2025;28(1):56–67 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM13245>
7. Song K, Chambers AR. *Diabetic Foot Care*. 2025 Sep 15. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31971750.
8. Deng H, Li B, Shen Q, Zhang C, Kuang L, Chen R et al. Mechanisms of diabetic foot ulceration: A review. *J Diabetes*. 2023;15(4):299–312. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13372>
9. Dawi J, Tumanyan K, Tomas K, Misakyan Y, Gargaloyan A, Gonzalez E et al. Diabetic foot ulcers: Pathophysiology, immune dysregulation, and emerging therapeutic strategies. *Biomedicines*. 2025;13(5):1076. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051076>

10. Biscetti F, Cecchini AL, Rando MM, Nardella E, Gasbarrini A, Massetti M, Flex A. Principal predictors of major adverse limb events in diabetic peripheral artery disease: A narrative review. *Atheroscler Plus*. 2021;46:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2021.10.003>
11. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers: A review. *JAMA*. 2023 Jul 3;330(1):62–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10578>
12. Serban D, Papanas N, Dascalu AM, Kempfer P, Raz I, Rizvi AA et al. Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in diabetic foot ulcer and potential new therapeutic targets. *Int J Low Extrem Wounds*. 2024;23(2):205–16. <https://doi.org/10.1177/15347346211057742>
13. Huang X, Deng L, Huang J, Sun J, Wang Q, Mo J et al. The ratio of serum uric acid to glycosylated haemoglobin as a predictor of all-mortality in elderly patients with diabetic foot ulcers: A longitudinal cohort study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:2779–90. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S423017>
14. Li M, Tang F, Lao J, Yang Y, Cao J, Song R et al. Multicomponent prediction of 2-year mortality and amputation in patients with diabetic foot using a random survival forest model: Uric acid, alanine transaminase, urine protein and platelet as important predictors. *Int Wound J*. 2023;21(2):e14376. <https://doi.org/10.1111/iwj.14376>
15. Huang K, Mi B, Xiong Y, Fu Z, Zhou W, Liu W et al. Angiogenesis during diabetic wound repair: From mechanism to therapy opportunity. *Burns Trauma*. 2025;13:tkae052. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkae052>
16. Vaidya R, Lake SP, Zellers JA. Effect of diabetes on tendon structure and function: not limited to collagen crosslinking. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;17(1):89–98. <https://doi.org/10.1177/19322968221100842>
17. Chuter VH, Spink MJ, David M, Lanfing S, Searle A. Clinical foot measurements as a proxy for plantar pressure testing in people with diabetes. *J Foot Ankle Res*. 2021;14(1):56. <https://doi.org/10.1186/s13047-021-00494-4>
18. Kumar CG, Rajagopal KV, Hande HM, Maiya AG, Mayya SS. Intrinsic foot muscle and plantar tissue changes in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2015;7(6):850–57. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12254>
19. Johnson-Lynn SE, McCaskie AW, Coll AP, Robinson AHN. Neuroarthropathy in diabetes: Pathogenesis of Charcot arthropathy. *Bone Joint Res*. 2018;7(5):373–78. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.75. BJR-2017-0334.R1>
20. Patel BK, Patel KH, Huang RY, Lee CN, Mochhala SM. The gut-skin microbiota axis and its role in diabetic wound healing—a review based on current literature. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2375. <https://doi.org/10.3390/ijms23042375>
21. Tai CH, Hsieh TC, Lee RP, Lo SF. Prevalence and Medical Resource of Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study for 2001–2015 in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 16;18(4):1891. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041891>
22. Piran N, Farhadian M, Soltanian AR, Borzouei S. Diabetic foot ulcers risk prediction in patients with type 2 diabetes using classifier based on associations rule mining. *Sci Rep*. 2024 Jan 5;14(1):635. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47576-w>
23. Bonnet JB, Sultan A. Narrative review of the relationship between CKD and diabetic foot ulcer. *Kidney Int Rep*. 2021;7(3):381–88. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.018>
24. Kelly TJ, Dashek RJ, Arnold WD, Rector RS. Emerging links between nonalcoholic fatty liver disease and neurodegeneration. *Semin Liver Dis*. 2023;43(1):77–88. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1762585>
25. Kim K, Oh TJ, Cho HC, Lee YK, Ahn CH, Koo BK et al. Liver fibrosis indices are related to diabetic peripheral neuropathy in individuals with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2021;11(1):24372. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03870-z>
26. Xiong XF, Wei L, Xiao Y, Han YC, Yang J, Zhao H et al. Family history of diabetes is associated with diabetic foot complications in type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2020;10(1):17056. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74071-3>
27. Park LK, Maione AG, Smith A, Gerami-Naini B, Iyer LK, Mooney DJ et al. Genome-wide DNA methylation analysis identifies a metabolic memory profile in patient-derived diabetic foot ulcer fibroblasts. *Epigenetics*. 2014 Oct;9(10):1339–49. <https://doi.org/10.4161/15592294.2014.967584>
28. Xu M, Li Y, Tang Y, Zhao X, Xie D, Chen M. Increased expression of miR-155 in peripheral blood and wound margin tissue of type 2 diabetes mellitus patients associated with diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:3415–28. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S376292>
29. Pichu S, Vimalraj S, Viswanathan V. Impact of microRNA-210 on wound healing among the patients with diabetic foot ulcer. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254921>
30. Ozdemir D, Feinberg MW. MicroRNAs in diabetic wound healing: Pathophysiology and therapeutic opportunities. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(3):131–37. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.08.002>
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.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, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. Сахарный диабет. 2025;28(5S):1–175. [Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYu, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYu. 12th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2025;28(5S):1–175 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM20255S>
32. Cortes-Penfield NW, Armstrong DG, Brennan MB, Fayman M, Ryder JH, Tan TW, Schechter MC. Evaluation and management of diabetes-related foot infections. *Clin Infect Dis*. 2023;77(3):e1–e13. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad255>

Рукопись получена 24.10.2025 Рецензия получена 13.03.2026 Принята к публикации 01.04.2026

Received: 24.10.2025 Revision Received: 13.03.2026 Accepted: 01.04.2026

ВКЛАД АВТОРОВ

Надыбина М.Н. – сбор и анализ литературы, планирование и написание обзора.

Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н. – концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Margarita N. Nadybina – Literature search and analysis, study conceptualization, manuscript writing.

Tatiana Yu. Demidova, Vladimir N. Obolensky – Study conceptualization, manuscript editing, final approval of the manuscript.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Надыбина Маргарита Николаевна ✉ – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: Российская Федерация, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-1711>; Scopus Author ID: 57219236724; eLibrary SPIN: 8675-6076; e-mail: mita0098@gmail.com

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; Scopus Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Оболенский Владимир Николаевич – к.м.н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1276-5484>

AUTHORS INFO

Margarita N. Nadybina ✉ – assistant at the department of endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-1711>; Scopus Author ID: 57219236724; eLibrary SPIN: 8675-6076; e-mail: mita0098@gmail.com

Tatiana Yu. Demidova – Dr. Sci (Med.), professor, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; Scopus Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Vladimir N. Obolensky – Cand. Sci (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1276-5484>



© Арзуманян К.А., Бандовкина А.В., Мазурина Н.В., Боташева М.Х., Платонова Н.М., 2026



Оценка всасывания левотироксина натрия: возможность исключить мальабсорбцию у пациентки с аутоиммунным полигланулярным синдромом

Арзуманян К.А.✉, Бандовкина А.В., Мазурина Н.В., Боташева М.Х., Платонова Н.М.

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

В статье представлен сложный клинический случай пациентки 26 лет с аутоиммунным полигланулярным синдромом 2 типа, включающим сахарный диабет 1 типа, первичную надпочечниковую недостаточность и аутоиммунный тиреоидит с тяжелым декомпенсированным гипотиреозом (уровень тиреотропного гормона 491,84 мЕд./л) на фоне приема высоких доз левотироксина натрия (L-T4 350 мкг в сутки). Ключевой диагностической задачей в данном наблюдении стала дифференциация истинной мальабсорбции L-T4 от псевдомальабсорбции, обусловленной полипрагмазией, нарушением режима приема препаратов и психосоматическими расстройствами. Для верификации была проведена проба на всасываемость 600 мкг L-T4 под контролем уровня свободного тироксина (св. T4). Результаты пробы продемонстрировали адекватное повышение св. T4 более чем на 240% в течение 6 ч, что позволило исключить истинную мальабсорбцию. На основании результатов была проведена комплексная коррекция терапии: оптимизирована последовательность применения лекарственных средств (L-T4 строго натощак с последующим интервалом до приема других препаратов), снижена доза глюкокортикоидов, скорректирована инсулинотерапия и назначена психотерапевтическая поддержка. Представленное наблюдение подчеркивает критическую важность объективной оценки всасывания L-T4 у пациентов с полиэндокринопатиями для выбора оптимального пути достижения компенсации гипотиреоза и разработки персонализированного плана ведения.

Ключевые слова: проба на всасываемость левотироксина натрия, синдром мальабсорбции, аутоиммунный гастрит, псевдомальабсорбция, аутоиммунный полигланулярный синдром

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Согласие пациента – пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Focus Эндокринология».

Для цитирования: Арзуманян К.А., Бандовкина А.В., Мазурина Н.В., Боташева М.Х., Платонова Н.М. Оценка всасывания левотироксина натрия: возможность исключить мальабсорбцию у пациентки с аутоиммунным полигланулярным синдромом. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):89–94.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-11>



Assessment of levothyroxine sodium absorption: The possibility of ruling out malabsorption in a patient with autoimmune polyglandular syndrome

Kamilla A. Arzumanyan ✉, Alevtina V. Bandovkina, Natalya V. Mazurina, Medina Kh. Botasheva, Nadezhda M. Platonova

I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

This article presents a complex clinical case of a 26-year-old female patient with autoimmune polyglandular syndrome type 2, comprising type 1 diabetes mellitus, primary adrenal insufficiency, and autoimmune thyroiditis with severe decompensated hypothyroidism (thyroid stimulating hormone 491.84 mU/L) despite treatment with high doses of levothyroxine sodium (L-T4) – 350 mcg/day. The key diagnostic challenge was to differentiate true L-T4 malabsorption from pseudomalabsorption caused by polypharmacy, non-adherence to the medication regimen, and psychosomatic disorders. To verify the cause, an L-T4 absorption test was performed using a 600 mcg dose of L-T4, with monitoring of free thyroxine (fT4) levels. The test results demonstrated an adequate increase in fT4 of more than 240% over 6 hours, which allowed for the exclusion of true malabsorption. Based on these findings, a comprehensive therapy correction was implemented: the sequence of drug administration was optimized (L-T4 to be taken strictly on an empty stomach with a subsequent interval before taking other medications), the glucocorticoid dose was reduced, insulin therapy was adjusted, and psychotherapeutic support was prescribed. This case highlights the critical importance of objectively assessing L-T4 absorption in patients with polyendocrinopathies to select the optimal pathway for achieving hypothyroidism compensation and to develop a personalized management plan.

Key words: levothyroxine sodium absorption test, malabsorption syndrome, autoimmune gastritis, pseudomalabsorption, autoimmune polyglandular syndrome

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

Patient Consent – the patient voluntarily signed an informed consent form for the publication of personal medical information in anonymized form in the journal Focus Endocrinology.

For citation: Arzumanyan KA., Bandovkina AV., Mazurina NV., Botasheva MKh., Platonova NM. Assessment of levothyroxine sodium absorption: The possibility of ruling out malabsorption in a patient with autoimmune polyglandular syndrome. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):89–94. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-11>

Актуальность

В 1964 г. Carpenter C. et al. дополнили сведения об аутоиммунном полигланулярном синдроме (АПС), описав новое на тот момент сочетание сахарного диабета 1 типа (СД1), надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного поражения щитовидной железы. Впоследствии классификация АПС претерпела ряд изменений. Однако сочетание первичной надпочечниковой недостаточности, СД1 и аутоиммунного заболевания щитовидной железы в настоящее время рассматривается как один из вариантов АПС 2 типа (АПС-2). Ежегодная заболеваемость АПС-2 составляет 1–2 случая на 100 000 человек, при этом среди женщин он встречается втрое чаще, чем среди мужчин [1, 2].

В основе развития этого полигенного мультифакторного заболевания лежит сложное взаимодействие факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ассоциированной с гаплотипами HLA-DR3, HLA-DR4, CTLA-4, RTPN22, CD25-IL-2 и др., которые приводят к аутоиммунной лимфоцитарной инфильтрации желез и последующему развитию эндокринопатий [1]. Следует отметить, что АПС-2 представляет собой системный хронический аутоиммунный процесс, выходящий за рамки поражения эндокринных органов. Синдром ассоциирован с широким спектром неэндокринных заболеваний, таких как аутоиммунный гастрит (обуславливающий развитие дефицита витамина В₁₂ и пернициозной анемии), целиакия, миастения, ревматоидный артрит, иммунная тромбоцитопения (пурпура), синдром Шегрена, витилиго, алоpecia и аутоиммунные серозиты [2, 3].

Клиническая картина и лабораторная диагностика заболеваний, входящих в структуру АПС-2, идентичны таковым при их изолированных формах. Основой лечения служит заместительная терапия гипофункции эндокринных желез, а ключевое значение для прогноза пациента имеет адекватный контроль надпочечниковой недостаточности [4, 5]. Данные литературы свидетельствуют о том, что у 6–8% пациентов с изолированной надпочечниковой недостаточностью, особенно на фоне интеркуррентных заболеваний, возникает по меньшей мере один аддисонический криз, несущий риск летального исхода [6]. При АПС-2 этот риск возрастает примерно в 2,5 раза, что часто связано с возможным развитием других угрожающих жизни состояний, таких как тяжелый гипотиреоз и диабетический кетоацидоз [4, 7].

Манифестация каждого нового компонента рассматриваемого синдрома оказывает взаимное отягчающее влияние на течение предшествующих и последующих

заболеваний, что ставит перед врачом сложную клиническую задачу и требует пересмотра терапевтической стратегии ввиду необходимости одновременной заместительной терапии несколькими лекарственными средствами; это создает предпосылки для взаимодействия и снижения комплаентности пациента. В клинической практике, особенно в рамках ведения АПС, все чаще встречаются случаи применения крайне высоких, нефизиологических доз левотироксина натрия (L-T4) на фоне сохраняющейся декомпенсации гипотиреоза. Одной из ключевых причин такой резистентности к терапии является псевдомальабсорбция, частота которой, по данным некоторых обсервационных исследований, может достигать 84,5% [8]. Под этим термином понимают состояние, когда нарушение всасывания препарата обусловлено не органической патологией, ограничивающей абсорбцию лекарственного средства, а внешними факторами. К причинам, вызывающим истинное снижение биодоступности L-T4, относятся аутоиммунный гастрит, инфекция *Helicobacter pylori*, лекарственные взаимодействия, несоблюдение режима приема препаратов, целиакия и бариатрические операции [9].

Для проведения дифференциальной диагностики между истинной мальабсорбцией, обусловленной органическим поражением желудочно-кишечного тракта, и псевдомальабсорбцией, связанной с нарушением режима приема препаратов или лекарственными взаимодействиями, в клинической практике предлагается выполнять пробу для оценки всасывания L-T4 [5]. Поскольку же общепринятого протокола этой пробы не существует, активно применяются разнообразные ее модификации с использованием различных болюсных доз L-T4 – от 400 до 2000 мкг. В исследовании эквивалентности дозировок L-T4, проведенном Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), использовалась доза препарата 600 мкг [10], выбранная и нами для проведения пробы в описанном ниже клиническом наблюдении. Эта процедура позволяет не только установить точную причину неэффективности терапии, но и разработать персонализированную тактику ведения пациента [9, 11]. Таким образом, использование теста на всасываемость L-T4 соответствует принципам прецизионной медицины, способствует повышению приверженности лечению и качества жизни пациентов, а также позволяет оптимизировать финансовые затраты системы здравоохранения за счет отказа от необоснованного назначения высоких доз препарата и проведения излишних диагностических процедур [12].

Далее мы представляем клинический случай успешного применения пробы на всасываемость L-T4 для дифференциальной диагностики и коррекции терапии у пациентки с тяжелым декомпенсированным АПС-2.

Описание клинического случая

Пациентка Ш., 26 лет, в ноябре 2024 г. поступила в отделение терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. При поступлении Ш. предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, тошноту, онемение в правой верхней конечности, а также на вторичную аменорею продолжительностью 6 мес. При объективном осмотре обращала на себя внимание неврологическая симптоматика: замедленность речи, легкая дизартрия и снижение способности к концентрации внимания. При физикальном обследовании наблюдалось маскообразное лицо (отек лица, периорбитальные отеки). Антропометрические показатели: индекс массы тела (ИМТ) 21,4 кг/м². Гемодинамика была стабильной: артериальное давление (АД) 103/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 74 уд./мин.

Данные анамнеза заболевания

СД1 был диагностирован у пациентки в возрасте 8 лет. Дебют заболевания протекал на фоне выраженной гипергликемии (уровень глюкозы крови 26 ммоль/л). Анамнез заболевания отягощен развитием острых осложнений: в возрасте 8 и 15 лет Ш. перенесла эпизоды гипогликемической комы, а также дважды — комы гипергликемического генеза. На протяжении длительного времени отмечалась выраженная декомпенсация углеводного обмена. По данным предоставленной медицинской документации, за период с марта 2023 г. по сентябрь 2024 г. средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял $11,16 \pm 2,82\%$. Пациентка указывала на прямую связь между трудностями в достижении целевых показателей гликемии и частыми госпитализациями, в ходе которых по поводу декомпенсации надпочечниковой недостаточности ей проводилась инфузионная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), провоцирующая гипергликемию. На момент госпитализации пациентка получала инсулинотерапию в режиме многократных инъекций: инсулин аспарт из расчета углеводного коэффициента 1 ЕД./ХЕ перед приемами пищи, а также при гипергликемии из расчета фактора чувствительности к инсулину 3,0 ммоль/л/ЕД., инсулин детемир 17 ЕД. утром и 18 ЕД. вечером. Самоконтроль гликемии с помощью глюкометра пациентка проводила нерегулярно. Расчет количества углеводов носил ориентировочный характер.

Диагноз «первичная надпочечниковая недостаточность» (ПНН) был установлен в марте 2023 г. По данным лабораторного исследования от 16.03.2023 был выявлен значимо повышенный уровень адренкор-

тикотропного гормона (1020 пг/мл) при сниженной концентрации кортизола в крови (201 нмоль/л). Анализ от 26.09.2024 продемонстрировал выраженные нарушения минералокортикоидной функции: уровень альдостерона оказался критически низким (<20 пг/мл) на фоне повышенной активности ренина плазмы (97,2 мкМЕ/мл). С момента верификации диагноза, по данным анамнеза, отмечалось частое (примерно 1 раз в 3 мес.) развитие состояний, требующих стационарного лечения, что свидетельствовало о нестабильном течении и трудностях в достижении устойчивой компенсации ПНН. Суточная доза гидрокортизона, применяемая пациенткой, на момент госпитализации составляла 45 мг сутки (15 мг утром, 15 мг в обед, 10 мг вечером, 5 мг перед сном), кроме этого, она получала флудрокортизона ацетат 0,1 мг 2 раза в день.

При дообследовании на фоне ранее диагностированных СД1 и ПНН был выявлен первичный аутоиммунный гипотиреоз. По результатам гормонального исследования от 20.03.2023 г., наблюдалось значительное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 30,0 мкМЕ/мл при сниженном свободном тироксине (св. Т4) до 8,35 пмоль/л, а также повышенный уровень антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) — 78,6 МЕ/мл. Наличие классической триады (СД1, ПНН, аутоиммунный гипотиреоз) позволило верифицировать АПС-2. На момент госпитализации Ш. получала заместительную терапию ЛТ-4 в суточной дозе 350 мкг. При сборе анамнеза было установлено, что режим приема препарата не соблюдался: пациентка принимала ЛТ-4 вечером или утром, но сразу после или одновременно с препаратами гидрокортизона и флудрокортизона, что нарушает его всасывание. Кроме того, Ш. субъективно связывала недостаточную эффективность терапии с наличием гастрита, предполагая синдром мальабсорбции, в связи с чем доза L-T4 неоднократно повышалась без значимого клинического и лабораторного ответа. Результаты лабораторных исследований за 2024 г. подтверждали стойкую декомпенсацию гипотиреоза: средние показатели ТТГ составили $18,9 \pm 4,32$ мкМЕ/мл при уровне св. Т4 $8,16 \pm 3,16$ пмоль/л, что указывало на неэффективность проводившейся заместительной терапии.

Результаты исследований, проведенных в стационаре

Пациентке была проведена коррекция заместительной терапии надпочечниковой недостаточности, суточная доза гидрокортизона с целью минимизации ятрогенных эффектов была снижена до 35 мг. Для оптимизации контроля АД и электролитного баланса прием всей суточной дозы флудрокортизона ацетата (0,2 мг) был перенесен на утренние часы. Отмечалась значительная лабильность показателей гликемии в течение суток. С целью стабилизации гликемического профиля инсулин детемир был заменен на инсулин сверхдлительного действия — деглудек. Пациентке было рекомендовано повторное прохождение обуче-

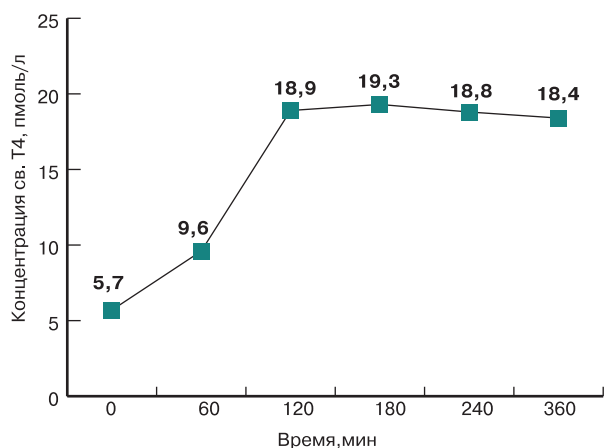


Рисунок 1. Уровень Т4 св. в ходе 6-ти часовой пробы с 600 мкг левотироксина натрия

Figure 1. Free T4 level during a 6-hour test with 600 µg of levothyroxine sodium

ния в «Школе диабета» для улучшения навыков самоконтроля и расчета доз инсулина. В рамках скрининга осложнений сахарного диабета при офтальмологическом осмотре данные в пользу диабетической ретинопатии отсутствовали. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня креатинина до 117 мкмоль/л с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕРІ 56 мл/мин./1,73 м², что соответствует хронической болезни почек (ХБП) С3а. Однако, учитывая данные анамнеза о более низких исходных уровнях креатинина, весьма вероятно, что повышение уровня креатинина было обусловлено длительной декомпенсацией гипотиреоза. Зафиксирован повышенный уровень паратиреоидного гормона (94,3 пг/мл при норме 15,0–65,0 пг/мл) на фоне выраженного дефицита витамина D (14,4 нг/мл), что было расценено как вторичный гиперпаратиреоз.

У пациентки был лабораторно подтвержден декомпенсированный гипотиреоз: уровень ТТГ составил 491,840 мЕд./л (норма 0,250–3,500 мЕд./л). С учетом имеющегося у пациентки АПС-2 ей была проведена эзофагогастродуоденоскопия, позволившая выявить недостаточность кардии, а также признаки атрофического гастродуоденита (атрофия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки), что могло негативно влиять на абсорбцию L-T4.

Для верификации синдрома мальабсорбции как возможной причины неэффективности заместительной терапии была проведена пероральная нагрузочная проба с 600 мкг L-T4. Динамика концентрации св. Т4 в ходе пробы представлена на *рисунке 1*.

В ходе выполнения пробы был зарегистрирован прирост уровня св. Т4 более чем на 240% от исходного значения (с 5,7 до 18,9 пмоль/л; максимальный уровень св. Т4 был отмечен через 3 ч после приема препарата – 19,3 пмоль/л). Результаты пробы позволили подтвердить нормальное всасывание препарата при пероральном приеме и исключить мальабсорбцию в качестве ведущей причины декомпенсации.

С учетом полученных результатов пациентке были даны строгие рекомендации по соблюдению режима применения лекарственных средств: прием L-T4 утром строго натощак с последующим интервалом не менее 30 мин. до использования флудрокортизона, гидрокортизона и приема пищи.

С учетом полиморбидного профиля и хронического характера заболевания пациентка была проконсультирована психотерапевтом. **Был установлен диагноз:** «Тревожно-депрессивное расстройство, протекающее с паническими атаками, соматизированными и соматовегетативными проявлениями». Отмечалась тесная психосоматическая связь между течением АПС-2 и психическим статусом пациентки. Больной были даны соответствующие рекомендации по коррекции выявленного расстройства.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует неэффективность заместительной терапии полигландулярной дисфункции в рамках АПС-2 у пациентки молодого возраста. Актуальность описанного случая обусловлена комплексом диагностических и терапевтических задач, возникших в процессе ведения данной пациентки. Диагноз АПС-2 был верифицирован на основании классической триады Карпентера. Первым манифестировал СД1, течение которого было крайне тяжелым, с множественными коматозными состояниями. Присоединение в 2023 г. первичного гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности создало классическую ситуацию взаимного отягощения и маскировки симптомов на фоне декомпенсации углеводного обмена. Ключевым визуальным маркером, указавшим на длительно существующую надпочечниковую недостаточность, явилась гиперпигментация кожных покровов, обусловленная повышенной выработкой проопиомеланокортина и меланоцит-стимулирующего гормона [13].

Особенностью случая стало наличие у пациентки так называемой псевдомальабсорбции L-T4. На догоспитальном этапе ей были назначены супрафизиологические дозы гидрокортизона и L-T4 (45 мг в сутки и 350 мкг в сутки соответственно), которые при длительном приеме неизбежно должны были привести к ятрогенному гиперкортицизму и медикаментозному тиреотоксикозу. Однако при поступлении пациентки у нее была выявлена картина выраженной декомпенсации гипотиреоза (уровень ТТГ >491 мЕд./л). При тщательном сборе анамнеза были установлены грубые нарушения пациенткой режима приема препаратов (совместный прием L-T4 с другими лекарствами), что потребовало дифференциальной диагностики с истинной мальабсорбцией. Результаты пробы с пероральным приемом 600 мкг L-T4 подтвердили адекватное всасывание препарата – прирост св. Т4 на 240% в течение 3 ч, что полностью исключило синдром мальабсорбции. Это подтвердило, что причина декомпенсации

ЛИКВАТИРОЛ®

жидкая форма
левотироксина натрия¹

шаг 2 мкг¹

*Максимальная точность
и стабильный контроль
гипотиреоза^{1-3,*}*



NIZHPHARM
GROUP

*Согласно данным ГРЛС (<https://grls.rosminzdrav.ru/>) и ОХЛП Ликватирол®, препарат «Ликватирол» позволяет осуществлять дозировку с наименьшим шагом (2 мкг действующего вещества) за счет жидкой формы

1. ОХЛП Ликватирол®, ЛП-№(004762)-(РГ-РУ) от 01.03.2024.

2. Negro R. et al. Levothyroxine liquid solution versus tablet for replacement treatment in hypothyroid patients. *Endocr Pract.* 2014 Sep;20(9):901-6.

3. Cappelli C. et al. Thyroid hormonal profile in elderly patients treated with two different levothyroxine formulations: a single institute survey. *Eur Geriatr Med* (2014) 5:382-5.

Дата выпуска: март 2026; POS-13.03.2028-0301. Реклама.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

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

заклучалась не в нарушении всасывания, а в низкой комплаентности пациентки. Важным элементом курации пациентки стала психотерапевтическая помощь. У нее было диагностировано тревожно-депрессивное расстройство, тесно связанное с течением соматической патологии.

Представленное наблюдение подчеркивает, что пациентам с псевдомальабсорбцией показана консультация психиатра для повышения приверженности лечению [11]. Кроме того, ключевую роль играет обучение не только самого пациента, но и членов его семьи, что служит залогом длительной компенсации при пожизненной заместительной терапии [8].

Заключение

Приведенный клинический случай подтверждает важность активного скрининга на предмет сочетанного аутоиммунного поражения различных органов и систем при выявлении одной из эндокринопатий, входящих в спектр АПС, поскольку их взаимодействие определяет тяжесть клинического течения. Особое внимание было уделено феномену псевдо-

мальабсорбции, который был верифицирован с помощью пробы по оценке всасывания ЛТ-4. Данное наблюдение наглядно иллюстрирует, что причиной декомпенсированного гипотиреоза может выступать не синдром мальабсорбции, а низкая приверженность лечению и отсутствие критической оценки пациентом своего состояния. Подчеркнута необходимость обучения не только самого пациента, но и членов его семьи распознаванию признаков ухудшения состояния и принципам неотложной помощи, что является залогом профилактики жизнеугрожающих осложнений. Эффективное ведение таких пациентов требует тесного взаимодействия эндокринолога, гастроэнтеролога и психотерапевта для дифференциальной диагностики и коррекции всех компонентов заболевания.

Таким образом, комплексный междисциплинарный подход с использованием современных диагностических методик и активным вовлечением пациента и его семьи служит необходимым условием для достижения стабильной компенсации при АПС-2, предотвращения тяжелых ятрогенных осложнений и оптимизации затрат системы здравоохранения.

Литература/References

- Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):91–98. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0740-9>
- Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101344. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101344>
- Luo Y, Chen J, Fang Y, Lou J, Yu J. A case of metaplastic atrophic gastritis in immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1169-9>
- Singh G, Jialal I. Polyglandular autoimmune syndrome type II. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed February 4, 2026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525992/>
- Gonzales KM, Stan MN, Morris JC, Bernet V, Castro MR. The levothyroxine absorption test: A four-year experience (2015–2018) at The Mayo Clinic. *Thyroid.* 2019;29(12):1734–42. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0256>
- Bizzarri C, Capalbo D, Wasniewska MG, Baronio F, Grandone A, Cappa M. Adrenal crisis in infants and young children with adrenal insufficiency: Management and prevention. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1133376. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133376>
- Jamal H, LaLoggia M, Harjai N. Autoimmune polyglandular syndrome type II: A case report. *Cureus.* 2022;14(11):e31641. <https://doi.org/10.7759/cureus.31641>
- Kienitz T, Bechmann N, Deutschbein T, Hahner S, Honegger J, Kroiss M, et al. Adrenal crisis – definition, prevention and treatment: Results from a Delphi survey. *Horm Metab Res.* 2024;56(1):10–15. <https://doi.org/10.1055/a-2130-1938>
- Caron P, Tudor C, Grunenwald S. Levothyroxine absorption test with the daily levothyroxine dose in patients with "refractory hypothyroidism". *J Endocr Soc.* 2025;9(4):bvaf017. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaf017>
- US Food & Drug Administration. Guidance document. Levothyroxine sodium tablets – in vivo pharmacokinetic and bioavailability studies and in vitro dissolution testing. April 24, 2020. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/levothyroxine-sodium-tablets-in-vivo-pharmacokinetic-and-bioavailability-studies-and-in-vitro-dissolution> (date of access – 04.02.2026).
- Mussig K. Levothyroxine absorption test – an underused tool. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2023;131(12):629–30. <https://doi.org/10.1055/a-2210-1109>
- Lewandowski KC, Dąbrowska K, Basinska-Lewandowska M, Bolanowski M, Ruchala M, Lewinski A. Adequate timing and constant supervision are the keys for successful implementation of levothyroxine or levothyroxine/paracetamol absorption test. *Thyroid Res.* 2020;13:5. <https://doi.org/10.1186/s13044-020-00079-6>
- Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kampe O. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2021;397(10274):613–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00136-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7)

Рукопись получена 04.02.2026. Рецензия получена 09.03.2026. Принята к публикации 29.03.2026.

Received: 04.02.2026. Revision Received: 09.03.2026. Accepted: 29.03.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы осуществляли ведение пациента в стационарных и амбулаторных условиях, проводили поиск литературы по теме, участвовали в написании литературного обзора и описании клинического случая. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

AUTHORS' CONTRIBUTION

The authors managed the patient in both inpatient and outpatient settings, conducted the literature search, and participated in writing the literature review and case report. All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including appropriately investigating and resolving any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арзумян Камилла Артемовна — клинический ординатор. Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова, Москва, Россия. Адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ORCID: 0000-0001-8739-6340; eLibrary SPIN: 4987-1460; e-mail: arzumanyan.kamilla@mail.ru
Бандовкина Алевтина Васильевна — клинический ординатор. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3266-5686>; e-mail: abandovkina@mail.ru
Мазурин Наталия Валентиновна — д.м.н. ORCID: 0000-0001-8077-9381; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: Mazurina.natalya@endocrincentr.ru
Боташева Медина Харуновна — аспирант. ORCID: 0009-0007-0651-3615; e-mail: botasheva.medina@mail.ru
Платонова Надежда Михайловна — д.м.н. ORCID: 0000-0001-6388-1544; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

AUTHORS INFO

Kamilla A. Arzumanyan — clinical resident. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia. Address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8739-6340; eLibrary SPIN: 4987-1460; e-mail: arzumanyan.kamilla@mail.ru
Alevtina V. Bandovkina — clinical resident. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3266-5686>; e-mail: abandovkina@mail.ru
Natalya V. Mazurina — Dr. Sci (Med.). ORCID: 0000-0001-8077-9381; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: Mazurina.natalya@endocrincentr.ru
Medina H. Botasheva — postgraduate student. ORCID: 0009-0007-0651-3615; e-mail: botasheva.medina@mail.ru
Nadegda M. Platonova — Dr. Sci (Med.). ORCID: 0000-0001-6388-1544; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru



© Мусевич К.Д., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Баранов В.Л., Еременко Т.В.,
Хассаан М.А., Богаевская Д.В., Ковалева Ю.В., 2026



Опухоль из клеток Сертоли-Лейдига у пациентки с гиперандрогенией: новые подходы к диагностике

Мусевич К.Д. , Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Баранов В.Л., Еременко Т.В.,
Хассаан М.А., Богаевская Д.В., Ковалева Ю.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлен клинический случай синдрома гиперандрогении (ГА) у женщины 55 лет с гиперплазией медиальной ножки левого надпочечника и образованием левого яичника с андрогензависимой алопецией, гирсутизмом, артериальной гипертензией, гипергликемией. ГА удалось подтвердить лабораторными исследованиями, при этом была исключена гормональная активность гиперплазии левого надпочечника. С помощью стероидного профилирования методом газовой хромато-масс-спектрометрии и селективного забора крови из яичниковых вен с оценкой концентрации андростендиона и тестостерона было доказано яичниковое происхождение синдрома ГА. Пациентке была выполнена лапароскопическая экстирпация матки и придатков, результатом операции стал регресс симптомов ГА. Через 3 мес. произошла нормализация уровня андрогенов в крови. Представленное наблюдение демонстрирует высокую чувствительность и специфичность газовой хромато-масс-спектрометрии, подчеркивая важность этого метода для дифференциальной диагностики заболеваний надпочечников и гонад.

Ключевые слова: синдром гиперандрогении, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, стероидный профиль мочи, газовая хромато-масс-спектрометрия

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.


Источник финансирования: отсутствует.

Согласие пациента – пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Фокус Эндокринология».



Для цитирования: Мусевич К.Д., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Баранов В.Л., Еременко Т.В., Хассаан М.А., Богаевская Д.В., Ковалева Ю.В. Опухоль из клеток Сертоли-Лейдига у пациентки с гиперандрогенией: новые подходы к диагностике. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):95–100. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-12>

Sertoli-Leydig cell tumor in a patient with hyperandrogenism: New approaches to diagnosis

Ksenia D. Musevich , Natalia V. Vorokhobina, Zulfiya R. Shafigullina,
Vitalii L. Baranov, Tatyana V. Eremenko, Marina A. Khassaan, Diana V. Bogaevskaia,
Yuliya V. Kovalyova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The article presents a clinical case of a 55-year-old woman who was diagnosed with hyperplasia of the medial pedicle of the left adrenal gland and the formation of the left ovary against the background of pronounced manifestations of hyperandrogenism syndrome: androgen-dependent alopecia, hirsutism, arterial hypertension, fasting and postprandial hyperglycemia. Hyperandrogenism was confirmed by laboratory tests, the hormonal activity of the left adrenal hyperplasia was excluded. Using gas chromatography-mass spectrometry of daily urine and selective blood sampling from the ovarian veins with an assessment of the concentration of androstenedione and testosterone, the ovarian origin of hyperandrogenism syndrome was proved. The patient underwent laparoscopic extirpation of the uterus and appendages, followed by regression of symptoms. The normalization of hormones was biochemically confirmed after 3 months. The clinical case demonstrates the high sensitivity and specificity of gas chromatography-mass spectrometry, highlighting the importance of this method for the differential diagnosis of adrenal and gonadal diseases.

Key words: hyperandrogenism syndrome, Sertoli-Leydig cell tumor, urine steroid profile, gas chromatography-mass spectrometry

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

Patient consent – The patient voluntarily signed an informed consent form for the publication of personal medical information in anonymized form in the journal «Focus Endocrinology».

For citation: Musevich KD, Vorokhobina NV, Shafigullina ZR, Baranov VL, Eremenko TV., Khassaan MA, Bogaevskaia DV, Kovalyova YuV. Sertoli-Leydig cell tumor in a patient with hyperandrogenism: New approaches to diagnosis. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):95–100. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-12>

Актуальность

Гиперандрогения (ГА) – патологическое состояние организма, обусловленное нарушением секреции и метаболизма андрогенов [1, 2]. Для нее характерны разнообразные клинические проявления с различной степенью выраженности: гирсутизм, андрогензависимая дерматопатия, нарушения репродуктивной функции, менструального цикла [3]. Кроме того, синдром ГА часто сопровождается такими заболеваниями, как метаболический синдром, сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия (АГ) [2].

Единой классификации ГА на сегодняшний день не существует. Большинство исследователей выделяют две основные ее формы: опухолевую и неопухолевую (функциональную), которую в зависимости от генеза нарушений подразделяют на яичниковую, надпочечниковую и смешанную [4].

Наиболее часто ГА наблюдается при синдроме поликистозных яичников (72,1%). Несмотря на то что яичники являются основным источником выработки андрогенов при синдроме поликистозных яичников, у 20–30% пациенток отмечается повышение надпочечниковых андрогенов, таких как дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат [4, 5].

Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников также может быть причиной развития синдрома ГА. Наиболее часто в популяции встречается дефицит фермента 21-гидроксилазы (90%), приводящий к вирилизации и нарушению репродуктивной функции в зависимости от выраженности генетического дефекта [6]. У 30–40% у женщин с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников при ультразвуковом исследовании органов малого таза выявляются поликистозно-измененные яичники [7]. Менее распространенная форма синдрома, с дефицитом фермента 11 β -гидроксилазы (5–8%), ассоциирована с синдромом ГА и АГ с дебютом в пубертате [8]. Дефицит фермента 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (<1%) также связан с выраженным синдромом ГА [8].

Значительно реже этот синдром обусловлен новообразованиями яичников и коры надпочечников (0,2%) [9]. Согласно международной гистологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 5 изд., 2020), среди неэпителиальных опухолей яичников выделяют опухоль из клеток Лейдига и Сертоли [7]. Опухоли клеток Лейдига встречаются редко, составляя примерно 0,1–0,5% всех опухолей яичников в постменопаузе [10]. Как правило, дебют опухолей стромы и полового тяжа приходится на возраст 40–50 лет [7]. Опухолевые клетки Лейдига имеют высокую стероидогенную активность, что приводит к повышению уровня общего тестостерона в крови. Постменопаузальный гирсутизм и вирилизация появляются в 75% всех случаев опухолей клеток Лейдига [11].

Описание клинического случая

Пациентка Н., 55 лет, поступила в эндокринологическое отделение клиники имени Э.Э. Эйхвальда «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) с жалобами на выпадение волос в лобно-теменной зоне волосистой части головы, усиленный рост жестких темных волос на подбородке, шее, животе, ежедневное повышение уровня артериального давления (АД) до 190/110 мм рт. ст., которые сопровождались повышенной потливостью, жаром в области лица, одышкой при умеренных физических нагрузках, чувством сердцебиения преимущественно в ночные часы, дискомфортом и давящими болями в левой половине грудной клетки в покое, сухостью во рту, жаждой, учащенным ночным мочеиспусканием.

На этапе амбулаторного обследования методом *компьютерной томографии с введением контрастного вещества* (08.10.2021) у пациентки была определена гиперплазия медиальной ножки левого надпочечника (12 × 9,0 мм) с плотностью в нативную фазу +23НУ, +60НУ в венозную фазу и +22НУ в отсроченную фазу; относительный коэффициент вымывания контрастного вещества составил 63,3%. При проведении *магнитно-резонансной томографии* были выявлены субсерозный узел тела матки и образование левого яичника (16 × 18 × 25 мм).

Из анамнеза известно, что ухудшение самочувствия пациентка стала отмечать с августа 2022 г., когда у нее появились жалобы на повышение АД до 180/100 мм рт. ст. на фоне многокомпонентной антигипертензивной терапии (периндоприл, нифедипин, бисопролол – без значимого эффекта). В связи с ежедневным повышением АД Н. обратилась к кардиологу. В это же время она заметила повышенный рост жестких стержневых волос на подбородке и шее и передней поверхности живота.

С целью исключения симптоматической артериальной гипертензии было проведено *гормональное обследование*: кортизол крови в 09:00 – 527 (референсный интервал 133–537) нмоль/л; адренокортикотропный гормон (АКТГ) в 09:00 – 31,3 (7,2–63,3) пкг/мл. Установлено повышение уровня общего тестостерона в крови до 19,1 (0,69–1,24) нмоль/л.

Возвращаясь к анамнезу, отметим, что в 2017 г. пациентке впервые был диагностирован СД 2 типа и инициирована пероральная сахароснижающая терапия (метформин) с положительным эффектом. Известно о наличии у Н. хронических осложнений СД в виде пролиферативной диабетической ретинопатии, диабетической полинейропатии нижних конечностей.

Из гинекологического анамнеза известно, что менархе у пациентки произошло в 13 лет, жалоб на нарушение менструального цикла и бесплодие не имелось. В анамнезе 2 беременности, 1 роды. Менопауза наступила в 47 лет, менопаузальную гормональную терапию Н. не получала.

При поступлении в декабре 2022 г. в эндокринологическое отделение клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова с целью уточнения гормональной активности объемных образований надпочечника и яичника индекс массы тела пациентки составил 32,5 кг/м² с распределением подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу. При осмотре наблюдались признаки андрогензависимой алопеции в лобно-теменной зоне, избыточный рост темных жестких стержневых волос в области подбородка, шеи, передней поверхности живота (гирсутное число согласно шкале Ферримана – Голлвея равнялось 20). Во время госпитализации АД сохранялось в пределах 160/100 мм рт. ст. при приеме антигипертензивных препаратов.

При проведении лабораторного обследования в клинике были обнаружены повышение общего и свободного тестостерона до 15,10 нмоль/л (0–2,81) и 15,0 пг/мл (0–2,85) соответственно и снижение дегидроэпиандростерона-сульфата до 0,1 мкг/мл (0,35–4,3). После двухдневного теста с 2 мг дексаметазона (табл. 1) уровень общего тестостерона в крови увеличился до 22,4 нмоль/л, что свидетельствовало в пользу гиперсекреции андрогенов яичниками.

Для исключения кортикостеромы, альдостеромы, феохромоцитомы были выполнены стандартные гормональные обследования и функциональные пробы. Суточный ритм секреции кортизола был сохранен: уровень гормона в сыворотке крови в 9:00 – 246,0 нмоль/л (138–690), в 21:00 – 117,0 нмоль/л (70–345). Содержание АКТГ в плазме крови в 9:00 составило 18,0 пг/мл (<46), свободный кортизол мочи (метод иммунохемилюминесцентного анализа) находился в пределах нормы – 30,6 мкг в сутки (20–65). После двухдневного теста с 2 мг дексаметазона (см. табл. 1) уровень свободного кортизола мочи был менее 10,3 (20–65) мкг в сутки, содержание кортизола в крови в 09:00 – 29,0 нмоль/л (138–690), что подтвердило отсутствие гиперкортизолизма. При исследовании минералокортикоидной функции надпочечников данных в пользу гиперальдостеронизма выявлено не было: альдостерон в крови (иммуноферментный анализ) в горизонтальном положении составил 62,0 пг/мл (14,2–156,5), ренин в 09:00 – 2,6 пг/мл (2,1–53,8). Соотношение альдостерон/ренин (АРС) равнялось 23,80 (0,52–37,83), что соответствует норме. Данных о наличии феохромоци-

томы получено не было: уровень экскреции с суточной мочой свободных метанефринов, исследованный методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, составил 51,4 мкг/сут (0–60), норметанефринов – 29,2 мкг/сут (0–120).

На момент госпитализации уровень гликемии натощак был 6–8 ммоль/л, постпрандиальной гликемии – в пределах 10 ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина при лабораторном исследовании составил 7,5%. Пациентке была скорректирована сахароснижающая терапия – увеличение дозы метформина.

В связи с наличием объемных образований левого надпочечника и левого яичника Н. было выполнено исследование метаболома суточной мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии для определения источника повышенной выработки андрогенов. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии можно идентифицировать различные стероидные соединения (предшественники, метаболиты, конечные продукты биосинтеза минералокортикоидов, глюкокортикоидов и андрогенов), оценить активность ферментов стероидогенеза и метаболизма стероидов, обнаружить неклассические соединения, не определяемые у здоровых людей, но являющиеся маркерами различных заболеваний стероидопродуцирующих эндокринных желез. Метод позволяет определять 70 стероидных соединений в суточной моче. Данное исследование проводится в научно-исследовательской лаборатории хроматографии СЗГМУ им. И.И. Мечникова под руководством д.б.н., профессора Л.И. Великановой. Газовая хромато-масс-спектрометрия в настоящее время служит наиболее точным и высокочувствительным методом изучения метаболомики стероидных гормонов.

Существуют два пути синтеза половых гормонов. Δ5 путь начинается с преобразования холестерина в прегненолон, затем в 17-гидроксипрегненолон и далее в дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Этот путь характерен преимущественно для надпочечников. Δ4 путь, напротив, включает превращение холестерина в прогестерон, который далее преобразуется в 17-гидроксипрогестерон и затем в андростендион. Этот путь характерен для яичников и тестикулярной ткани [12].

Таблица 1. Динамика лабораторных изменений пациентки Н.
Table 1. Dynamics of laboratory findings in patient N.

Показатель	До тестов	Тест с 2 мг ДМТ	Референсные значения
Тестостерон, нмоль/л	15,1	22,4	0–2,81
Кортизол в 09:00, нмоль/л	246,0	29,0	138–690
Андростендион, нг/мл	1,3	1,1	0,3–3,3
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкг/мл	0,1	0,1	0,35–4,3
Свободный тестостерон	15,0	24,3	0–2,85
17-гидроксипрогестерон, нг/мл	1,4	3,2	0,13–0,51

Примечание: ДМТ – дексаметазон.

По данным стероидного профилирования, у женщин с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников выявляется повышение экскреции с мочой андрогенов – метаболитов андростендиона; увеличение содержания этих метаболитов выступает одной из причин увеличения уровня 17-ОНП вследствие снижения активности фермента 21-гидроксилазы [4, 7, 13]. Также с помощью данного метода получены дифференциально-диагностические хроматографические критерии различных фенотипов синдрома поликистозных яичников. Длительное существование синдрома ГА вызывает поликистозную трансформацию яичников, что затрудняет постановку диагноза и требует углубленной диагностики.

При изучении стероидного профиля суточной мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии (табл. 2) у наблюдавшейся пациентки было установлено возрастание продукции метаболитов андростендиона (андростерона, этиохоланолон, андростендиол-17в), дегидроэпиандростерона (16в-ОН-дегидроэпиандростерона и андростентриола), прогестагенов (прегнандиола, прегнендиола) на фоне снижения синтеза промежуточных метаболитов глюкокортикоидов и минералокортикоидов (тетрагидрокортизона, тетрагидрокортизола, а-тетрагидрокортизола). Обращали на себя внимание признаки снижения активности фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа, что приводит к накоплению неактивных глюкокортикоидов [14, 15]. Такие изменения стероидного

Таблица 2. Данные стероидного профилирования суточной мочи пациентки Н.
Table 2. Steroid profiling data of 24-hour urine of patient N.

Показатель	Результат	Референсные значения
Андрогены, мкг в сутки		
Андростерон	2007	200–1600
Этиохоланолон	1549	110–1300
Андростендиол-17в	489	15–100
Дегидроэпиандростерон	506	25–265
16 а-ОН дегидроэпиандростерон	94	33–265
16 в-ОН дегидроэпиандростерон	451	25–300
11 β -гидроксиэтиохоланолон	255	100–550
5 β -андростан-3 α ,11 α ,17 β -триол	94	50–200
Андростентриол	590	115–500
Прогестагены, мкг в сутки		
17-гидроксипрегнанолон	116	25–250
Прегнандиол	906	300–800
Прегнантриол	663	300–700
Андростентриол	590	115–500
Прегнендиол	383	0–300
Прегнентриол	266	50–400
16-гидроксипрегнендиол	82	0–200
Глюкокортикоиды и минералокортикоиды, мкг в сутки		
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон	37	15–100
Тетрагидрокортизон	312	500–2000
5 α -тетрагидрокортизон	100	20–200
а-тетрагидрокортикостерон	161	15–100
Тетрагидрокортизол	57	200–700
а-тетрагидрокортизол	66	200–750
А-кортолон	309	200–600
Признаки активности 5α-редуктазы		
Андростерон/этиохоланолон	1,3	0,7–1,6
5 α -THF/5 β -THF	1,2	0,6–1,3
Признаки активности 21-гидроксилазы		
5 β -THE + 5 β -THF + 5 α -THF / прегнантриол	0,7	3,0–6,0
5 β -THE + 5 β -THF + 5 α -THF / 17-гидроксипрегнанолон	18	12–75
Признаки активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы		
5 β -THF + 5 α -THF / 5 β -THE	0,4	0,5–0,8
5 β -THF / 5 β -THE	0,2	0,3–0,5

Таблица 3. Результаты сравнительного селективного забора крови из яичниковых вен пациентки Н.
Table 3. Results of comparative selective ovarian venous sampling in patient N.

Показатель	Периферическая вена	Нижняя полая вена	Правая яичниковая вена	Левая яичниковая вена
Кортизол, нмоль/л	337	320	342,0	345,0
Тестостерон, нмоль/л	30,9	40,8	26,6	44,0
Андростендион, нг/мл	2,8	3,4	3,4	5,6

профиля мочи позволили предположить яичниковый генез синдрома ГА.

Стоит отметить, что персистирующая ГА приводит к поликистозным изменениям яичников, снижению овариального резерва и метаболическим нарушениям [14]. Изменения яичников могут быть вторичными вследствие ГА как надпочечникового, так и яичникового генеза [4]. С целью уточнения источника синдрома ГА было принято решение о **выполнении сравнительного селективного забора крови с оценкой концентрации андростендиона** для подтверждения успешной катетеризации яичниковых вен и определением уровня тестостерона. Андростендион играет ключевую роль в селективном заборе крови из яичниковых и надпочечниковых вен, поскольку продуцируется как в яичниках, так и в надпочечниках. С учетом анатомических особенностей пациентки и результатов стероидного профилирования суточной мочи, не подтвердивших гиперсекрецию надпочечниковых андрогенов, селективный забор крови из надпочечниковых вен не проводился. Коэффициент латерализации, рассчитанный по андростендиону, из крови яичниковых вен и периферической вены позволил определить источник ГА [8]. Однако такой специфический метод исследования не является рутинным, и его использование оправдано при дифференциальной диагностике синдрома ГА опухолевого происхождения [16]. В левой яичниковой вене у пациентки уровень тестостерона равнялся 44 нмоль/л, андростендион оказался повышен до 5,6 нг/мл. В правой яичниковой вене уровень тестостерона составил 26,6 нмоль/л, андростендиона был повышен до 3,4 нг/мл. Таким образом, величина тестостерона существенно превысила периферические показатели. В левой яичниковой вене было зафиксировано увеличение содержания тестостерона и андростендиона в 1,5 раза по сравнению с показателями из правой яичниковой веной. Результат селективного забора крови из яичниковых вен подтвердил ГА яичникового генеза (табл. 3).

В феврале 2023 г. пациентке была **выполнена лапароскопическая экстирпация матки и придатков** в клинике имени Петра Великого СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Послеоперационный период протекал без осложнений. По результатам патоморфологического исследования установлены аденомиоз, интрамуральная лейомиома матки, слабовыраженный острый эндоцервицит. Гистологическое исследование верифицировало смешан-

ную опухоль стромы и полового тяжа левого яичника из клеток Сертоли-Лейдига, которая являлась причиной синдрома ГА.

Через 3 мес. после оперативного вмешательства было осуществлено **контрольное гормональное исследование**: общий тестостерон в сыворотке крови равнялся 0,025 нмоль/л (0–2,81), кортизола в 09:00 – 391,5 нмоль/л (138–690). Пациентка отмечала значительное снижение проявлений синдрома ГА – уменьшение выпадения волос и признаков гирсутизма. АД в послеоперационном периоде стабилизировалось, на фоне поликомпонентной антигипертензивной терапии (периндоприл, нифедипин, бисопролол) составило 130/80 мм рт. ст. Гликемия натощак находилась на уровне до 6 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – в пределах 8 ммоль/л.

Пациентке были рекомендованы динамическое наблюдение и обследование по поводу гиперплазии медиальной ножки левого надпочечника.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении комплексный диагностический подход с использованием современных технологий, таких как стероидное профилирование суточной мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии и селективный забор крови из вен стероидопродуцирующих эндокринных желез, позволил верифицировать яичниковый генез ГА у постменопаузальной пациентки с объемными образованиями надпочечника и яичника. Своевременное хирургическое лечение с уменьшением симптомов ГА и метаболических нарушений обусловило благоприятный долгосрочный прогноз у наблюдавшейся больной.

Данный случай подчеркивает ценность стероидного профилирования для дифференциации яичникового и надпочечникового генеза ГА: при опухолях из клеток Сертоли-Лейдига типично преобладание метаболитов Δ4-пути (андростендион, прогестагены) на фоне нормальных или низких значений дегидроэпиандростерона, в отличие от синдрома поликистозных яичников или неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников. Такие методы снижают риск необоснованных адреналэктомий при инциденталоммах надпочечников и обеспечивают своевременное лечение, минимизируя метаболические осложнения (резистентную АГ, СД 2 типа).

Литература/References

- Moran C, Arriaga M, Rodriguez G, Moran S. Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:317241. <https://doi.org/10.1155/2012/317241>
- Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Гуриев Т.Д., Коссович Ю.М., Бабуринов Д.В. Синдром гиперандрогении: вопросы патогенеза, диагностики, клиники и терапии (клиническая лекция). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(2):101–106. [Unanian AL, Arakelov S, Polonskaia LS, Guriev TD, Kossovich IuM, Baburin DV. Hyperandrogenism: The pathogenesis, diagnosis, and therapy (a clinical lecture). *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(2):101–106 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-107-117>
- Fassnacht M, Schlenz N, Schneider SB, Wudy SA, Allolio B, Arlt W. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: Increased peripheral 5 alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2760–66. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021875>
- Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Главнова О.Б., Малеваная Е.В., Галахова Р.И., Матеиус И.В. Метабомика андрогенов, прогестина и глюкокортикоидов у женщин с синдромом поликистозных яичников по данным газовой хромато-масс-спектрометрии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(5):27–38. [Vorokhobina NV, Velikanova LI, Glavnova OB, Malevanaya EV, Galakhova RI, Matezius IV. Metabolomics of androgens, progestins and glucocorticoids in women with polycystic ovary syndrome according to gas chromatography-mass spectrometry. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(5):27–38 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD69527-38>
- Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:213–25. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.06.003>
- Клинические рекомендации. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром). Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество акушеров-гинекологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2025. ID: 82_3. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/82_3 (дата обращения – 12.12.2025). [Clinical guidelines. Congenital adrenal hyperplasia (adrenogenital syndrome). Russian Association of Endocrinologists, Russian Society of Obstetricians-Gynecologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2025. ID: 82_3. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/82_3 (date of access – 12.12.2025) (In Russ.)].
- Клинические рекомендации. Неэпителиальные опухоли яичников. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2024. ID: 541_2. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/541_2 (дата обращения – 12.12.2025). [Clinical guidelines. Nonepithelial ovarian tumors. Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Society of Specialists in Prevention and Treatment of Reproductive System Tumors. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. ID: 541_2. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/541_2 (date of access – 12.12.2025) (In Russ.)].
- Yadav V, Sharma Y. Hyperandrogenism. *Indian J Pediatr*. 2023;90(10):1018–24. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04678-7>
- Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):2–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1457>
- LeVee A, Suppogu N, Walsh C, Sacks W, Simon J, Shufelt C. The masquerading, masculinizing tumor: A case report and review of the literature. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(7):1047–51. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8548>
- Buzinskiene D, Marciukaiyte R, Sidlovskia E, Rudaitis V. Ovarian Leydig cell tumor and ovarian hyperthecosis in a postmenopausal woman: A case report and literature review. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(6):1097. <https://doi.org/10.3390/medicina59061097>
- Павлович С.В., Юрова М.В., Чаговец В.В., Франкевич В.Е., Стародубцева Н.Л., Чупрынин В.Д., Сухих Г.Т. Особенности профиля стероидных гормонов крови пациентов репродуктивного возраста с распространенным эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2021;(3):90–100. [Pavlovich SV, Yurova MV, Chagovets VV, Frankevich VE, Starodubtseva NL, Chuprynin VD, Sukhikh GT. Features of blood steroid hormone profiles in reproductive age patients with advanced endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;(3):90–100 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.90-100>
- Матюшенко М.В., Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Ковалева Ю.В. Метабомика стероидов мочи у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников по данным газовой хромато-масс-спектрометрии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(3):30–37. [Matyushenko MV, Vorokhobina NV, Velikanova LI, Kovaleva YuV. Urinary steroid metabolomics in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome according to gas chromatography-mass spectrometry. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):30–37 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD67330-37>
- Sharma A, Welt CK. Practical approach to hyperandrogenism in women. *Med Clin North Am*. 2021;105(6):1099–116. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.06.008>
- Главнова О.Б., Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Ярмолинская М.И., Малеваная Е.В., Стрельникова Е.Г., Баландина К.А. Метабомика стероидных гормонов по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников с нормальной массой тела. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(3):107–117. [Glavnova OB, Vorokhobina NV, Velikanova LI, Yarmolinskaya MI, Malevanaya EV, Strelnikova EG, Balandina KA. Gas chromatography-mass spectrometry based steroid metabolomics in women with different phenotypes of polycystic ovarian syndrome and normal body weight. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(3):107–117 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-107-117>
- Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, Isidori AM, Hanson JA, Dacie JE, et al. Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(1):34–43. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01792.x>

Рукопись получена 18.12.2025. Рецензия получена 03.02.2026. Принята к публикации 03.03.2026.

Received: 18.12.2025. Revision Received: 03.02.2026. Accepted: 03.03.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мусевич К.Д., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Еременко Т.В. — сбор, анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной правки.

Шафигуллина З.Р., Хассан М.А., Богаевская Д.В. — сбор, анализ данных.

Ковалева Ю.В. — написание статьи и внесение в рукопись существенной правки.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ksenia D. Musevich, Vitalii L. Baranov, Natalia V. Vorokhobina, Tatyana V. Eremenko — Data collection, data analysis, article writing, and substantial revisions to the manuscript.

Zulfiya R. Shafigullina, Marina A. Khassan, Diana V. Bogaevskaia — data collection, data analysis.

Yuliya V. Kovaleva — article writing and substantial revisions to the manuscript. All authors approved the final version of the article before publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мусевич Ксения Дмитриевна — Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. Адрес: 195253 г. Санкт-Петербург, ул. Маршала Тухачевского, д. 23, стр. 1, кв. 570. ORCID: 0009-0003-5758-2486; eLibrary SPIN: 4527-6058; e-mail: 7xsenia7@gmail.com

Баранов Виталий Леонидович — д.м.н., профессор. ORCID: 0000-0001-7826-7184; eLibrary SPIN-код: 8100-7455; e-mail: bvl60@yandex.ru

Ворохобина Наталья Владимировна — д.м.н., профессор. ORCID: 0000-0002-9574-105X; eLibrary SPIN: 4062-6409; e-mail: natvorokh@mail.ru

Шафигуллина Зульфия Рифатовна — к.м.н. ORCID: 0000-0001-8292-8504; eLibrary SPIN: 7569-3823; e-mail: zula183@mail.ru

Еременко Татьяна Викторовна — к.м.н., доцент. ORCID: 0000-0002-22779-6324; eLibrary SPIN: 4499-4789; e-mail: tatyana.erenenko@szgmu.ru

Ковалева Юлия Викторовна — к.м.н., доцент. ORCID: 0000-0003-2420-692X; eLibrary SPIN: 6479-9485; e-mail: Yuliya.Kovaleva@szgmu.ru

Хассан Марина Александровна — ORCID: 0009-0007-3290-9197; e-mail: margomar2000@yandex.ru

Богаевская Диана Викторовна — ORCID: 0009-0002-6524-3890; eLibrary SPIN: 1083-7578; e-mail: dianabogaevskaya@yandex.ru

AUTHORS INFO

Ksenia D. Musevich — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. Address: 195253 St. Petersburg, Marshal Tukhachevsky St., 23, building 1, apt. 570. ORCID: 0009-0003-5758-2486; eLibrary SPIN: 4527-6058; e-mail: 7xsenia7@gmail.com

Vitalii L. Baranov — Dr. Sci. (Med.), professor. ORCID: 0000-0001-7826-7184; eLibrary SPIN-код: 8100-7455; e-mail: bvl60@yandex.ru

Natalia V. Vorokhobina — Dr. Sci. (Med.), professor. ORCID: 0000-0002-9574-105X; eLibrary SPIN: 4062-6409; e-mail: natvorokh@mail.ru

Zulfiya R. Shafigullina — Cand. Sci. (Med.). ORCID: 0000-0001-8292-8504; eLibrary SPIN: 7569-3823; e-mail: zula183@mail.ru

Tatyana V. Eremenko — Cand. Sci. (Med.), associate professor. ORCID: 0000-0002-22779-6324; eLibrary SPIN: 4499-4789; e-mail: tatyana.erenenko@szgmu.ru

Yuliya V. Kovaleva — Cand. Sci. (Med.), associate professor. ORCID: 0000-0003-2420-692X; eLibrary SPIN: 6479-9485; e-mail: Yuliya.Kovaleva@szgmu.ru

Marina A. Khassan. ORCID: 0009-0007-3290-9197; e-mail: margomar2000@yandex.ru

Diana V. Bogaevskaia. ORCID: 0009-0002-6524-3890; eLibrary SPIN: 1083-7578; e-mail: dianabogaevskaya@yandex.ru

Новая эра двойного действия
в лечении СД2 и ожирения



Седжаро® —
Не живот, а талия



®
Sejaro

25 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

ЗАЩИЩАЯ
ЖИЗНЬ*



Форсига
(Дапаглифлозин)



**ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ,
ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ КОМПЛЕКСНУЮ КАРДИОРЕНАЛЬНУЮ
ЗАЩИТУ ШИРОКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА¹**



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**



**включен
в ЖНВЛП²**

*Имеются в виду результаты исследования DECLARE TIMI 58 2, в котором дапаглифлозин показал снижение риска сердечно-сосудистой смерти или гЧН в широкой популяции пациентов с СД2 и ≥ 2 дополнительными факторами СС-риска или с диагностированным СС3, а также снижением HbA1c¹.
СД2 – сахарный диабет 2 типа; гЧН – госпитализация по поводу сердечной недостаточности; СС – сердечно-сосудистый; СС3 – сердечно-сосудистое заболевание.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(005264)-(PF-RU) от 22.04.2024. https://astrazeneca.ru/api/mtdia/%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_fcwjen.pdf 2. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGu-id=7ebf6312-3514-4a2a-80c0-f678a4c397cb.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с общей характеристикой лекарственного препарата Форсига (Дапаглифлозин).
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
RU 28678. Дата одобрения: 13.04.2026. Дата истечения: 12.04.2028.

AstraZeneca



Реклама