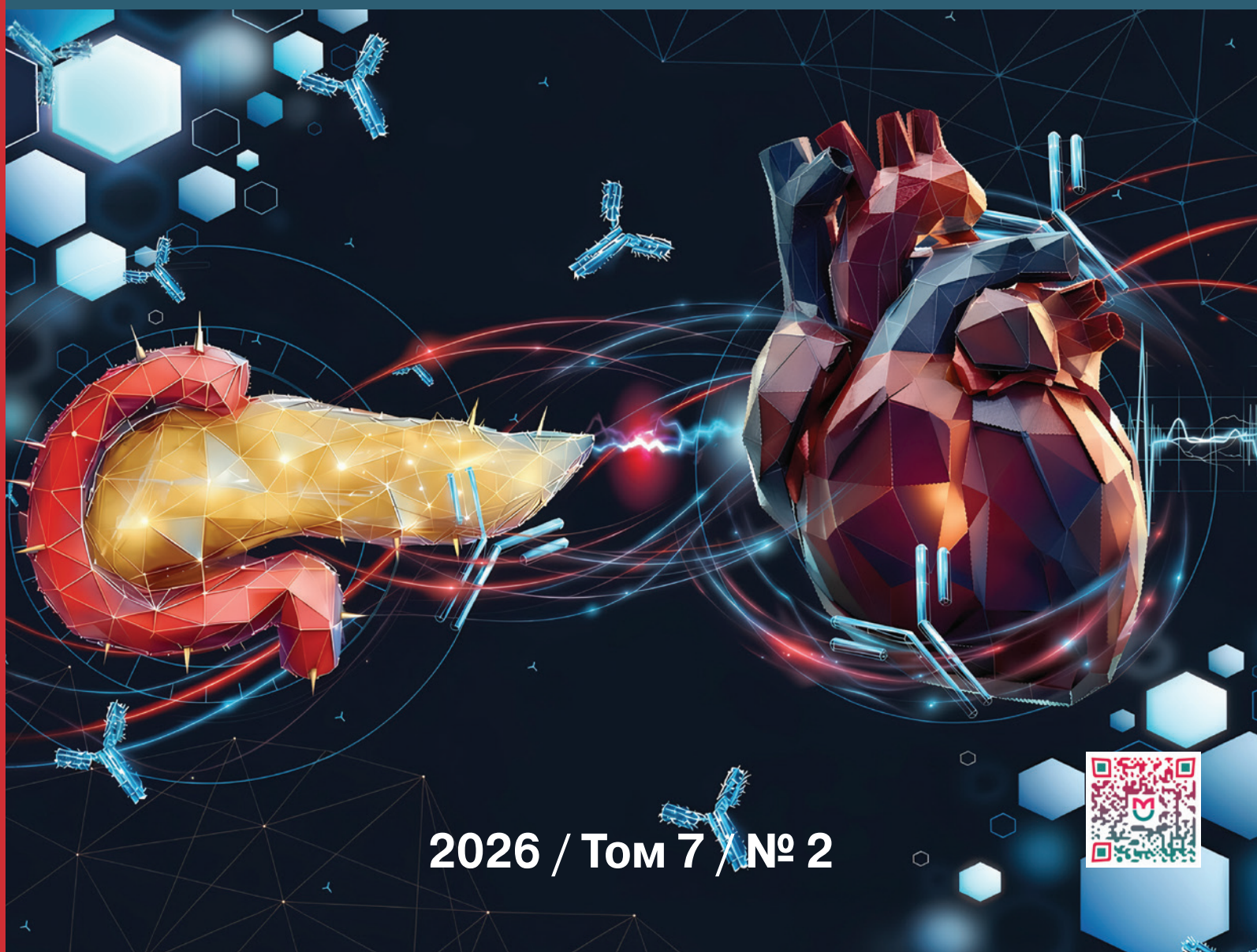


ЕОСИС ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

FOCUS ENDOCRINOLOGY

КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

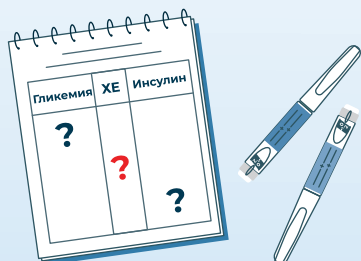


2026 / Том 7 / № 2



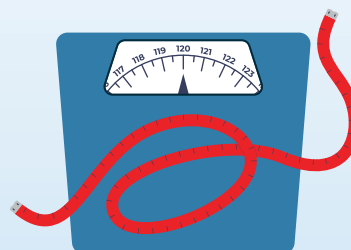
В каких случаях может быть рекомендована деинтенсификация сложных режимов инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа¹?

Несоблюдение режима и, как следствие, плохой контроль гликемии



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

Ожирение и набор массы тела



Деинтенсификация терапии может улучшать контроль массы тела и качество жизни.

Наличие тяжелых коморбидных заболеваний, которые повышают риск гипогликемии:



Упрощение терапии может снизить риск гипогликемии и полипрагмазии.

Тяжелые или частые эпизоды гипогликемии



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

Деинтенсификация возможна на всех этапах инсулинотерапии СД2!



* ХБП 4-й и 5-й стадии, прогрессирующая диабетическая ретинопатия/слепота и тяжелая вегетативная нейропатия. ** Прогессирующая ИБС, ЗПА, ППА, инсульт. ЗПА — заболевания периферических артерий; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ППА — поражение периферических артерий; СД — сахарный диабет; ХЕ — хлебные единицы; ХБП — хроническая болезнь почек.

1. Jude E. B., Malecki M. T., Gomez Huelgas R. et al. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2022; 13 (4): 619-634. doi:10.1007/s13300-022-01222-2

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АО «Санофи Россия». Адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00
Номер одобрения: MAT-RU-2501771-1.0-05.2025

Реклама

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Рег. номер: пн № 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: 18.06.2026

Цена свободная

© **FOCUS Эндокринология,**
оформление и макет журнала, 2026

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 (Астана, 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., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-8007-5680
Боголепова Анна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6327-3546
Васенина Елена Евгеньевна, д-р мед. наук, доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2600-0573
Воевода Михаил Иванович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0001-9425-413X
Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» (Санкт Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5189-9365
Волкова Наталья Ивановна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0003-4874-7835
Вагапова Гульнара Рифатовна, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия), ORCID: 0000-0001-8493-7893
Воробьев Сергей Владиславович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0001-7884-2433
Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-6581-4521
Дудинская Екатерина Наильевна, д-р мед. наук, Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия) Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7891-6850
Камчатнов Павел Рудольфович, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-6747-3476
Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1480-0458
Киселева Татьяна Петровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия), ORCID: 0000-0003-0425-6567
Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-2028-8748
Куница Марина Алексеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» (Саратов, Россия), ORCID: 0000-0003-1397-1327
Лазебник Леонид Борисович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8736-5851
Лоранская Ирина Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3681-4132
Мкртумян Ашот Мусаевич, 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
Мохорт Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь), ORCID: 0000-0002-7510-1944
Мацкеплишвили Симон Теймуразович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-5670-167X
Никитин Игорь Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1699-0881
Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «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», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9856-8643
Ряуткина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0002-6762-5238
Стародубова Антонина Владимировна, д-р мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-9262-9233
Стронгин Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Ниžний 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, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2128-8560
Шамхалова Минара Шамхаловна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3433-0142
Шестакова Марина Владимировна, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3893-9972

Научный редактор

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

FOCUS Endocrinology (Focus Endokrinologia)

Scientific and Practical journal

2026 / Vol. 7 / № 2

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 Rehaligne (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
(Astana, 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. Mokhort, Dr. Sci. (Med.), Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Republic
of Belarus), ORCID: 0000-0002-7510-1944

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. Oinotkina, 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 читатели!



Представляем вашему вниманию очередной номер журнала Focus Эндокринология, посвященный кардио-эндокринологии. Эта тема является чрезвычайно актуальной в свете стремительного развития медицинской науки и современных возможностей управления эндокринными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сопряженно протекая и взаимно отягощая друг друга, эти состояния требуют комплексного, часто единого подхода к терапии и мониторингу. В этом выпуске мы сосредоточились как на фундаментальных аспектах кардиоэндокринологии, так и на практических решениях для реальной клинической практики.

Открывает номер масштабное фундаментальное исследование, посвященное полногеномному анализу генетических вариантов, ассоциированных с секрецией энтеропанкреатических гормонов у пациентов с сахарным диабетом. Эта работа затрагивает молекулярно-генетические механизмы развития сахарного диабета 2-го типа, изучение которых закладывает основу для персонализации терапии. Последующая серия материалов раскрывает роль

эктопированной и эпикардальной жировой ткани в формировании кардиоваскулярного риска у различных категорий пациентов, а также описывает моделирующие эффекты современных сахароснижающих препаратов. В них обсуждаются прямые кардиопротективные механизмы действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, которые наравне с гликемическим контролем уменьшают риск сердечно-сосудистых событий и замедляют развитие сердечной недостаточности. Доказанные негликемические эффекты препаратов этих групп все больше меняют парадигму ведения больных сахарным диабетом 2-го типа: выбор лечения теперь определяется не только гликемическими целями, но и потенциальной пользой терапии для сердечно-сосудистой системы, печени и почек.

Раздел литературных обзоров содержит углубленный анализ последних достижений в области автоматизированных систем доставки инсулина, описание малоизвестных аспектов роли мочевой кислоты в возникновении синдрома диабетической стопы. Также нами в новом ракурсе рассмотрены патогенетические механизмы ожирения, его вклад в развитие кардиоренальных осложнений, обновленный алгоритм диагностики и научно-практические вопросы лечения с акцентом на изменения в подходах к управлению этим заболеванием.

В разделе клинических случаев разобраны сложные диагностические ситуации и мультиморбидные состояния у пациентов с кардио-рено-метаболическим синдромом, показано, как сердечно-сосудистые заболевания могут маскировать эндокринные нарушения и наоборот. При этом подчеркивается важность комплексного обследования и единой современной стратегии ведения таких больных.

Мы надеемся, что материалы этого номера станут ценным ресурсом для эндокринологов и врачей других специальностей, помогут расширить профессиональный кругозор, сориентироваться в современных трендах кардиоэндокринологии и применить полученные знания для улучшения качества медицинской помощи пациентам.

Желаем вам продуктивного чтения и новых профессиональных открытий!

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

Т.Ю. Демидова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 6 Полногеномный анализ генетических вариантов, ассоциированных с секрецией энтеропанкреатических гормонов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа
Титова В.В., Демидова Т.Ю., Балхиярова Ж.Р., Тимашева Я.Р.
- 17 Модель прогноза увеличения эпикардиальной жировой ткани у женщин с преждевременной недостаточностью яичников
Зимина М.В., Дора С.В., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Лозовая Т.А., Баранов В.Л., Дворецкая В.В., Ермолинская Т.С.
- 24 Канаглифлозин в лечении неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Сарычева К.М., Модестова А.В., Никитин И.Г.
- 31 Структура стартовой терапии сахарного диабета 2 типа в 2025 г. в Москве: анализ реальной клинической практики
Демидов Н.А., Демидова Т.Ю., Анциферов М.Б.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 41 Скрытые возможности профилактики сердечной недостаточности: роль терапии фенофибратом
Гиляревский С.Р.
- 46 Системы автоматизированного введения инсулина: обзор и современные возможности
Баирова В.Э., Маярбиева Т.Т., Демидова Т.Ю.
- 54 Роль мочевой кислоты в прогрессии синдрома диабетической стопы: факторы риска и подходы к терапии
Надыбина М.Н., Теплова А.С., Оболенский В.Н.
- 63 Ожирение как глобальная проблема XXI века: механизмы развития и современные стратегии управления
Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Вартпатрикова Н.А.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 73 Пароксизм фибрилляции предсердий как маска тиреотоксикоза у пожилого пациента: особенности диагностики и роль скрытых причин
Ушанова Ф.О., Аракелов С.Э., Омарова М.М.
- 79 Кардио-рено-метаболический синдром: мультиморбидный пациент и стратегия кардио- и нефропротекции
Измайлова М.Я., Аракелов С.Э., Баирова В.Э., Бусел К.Р.

ORIGINAL RESEARCH

- 6 Genome wide analysis of genetic variants associated with the secretion of enteropancreatic hormones in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus
Titova VV, Demidova TYu, Balkhiyarova ZhR, Timasheva YaR
- 17 A model for predicting increased epicardial adipose tissue in women with premature ovarian insufficiency
Zimina MV, Dora SV, Khalimov YuSh, Volkova AR, Lozovaya TA, Baranov VL, Dvoretzskaya VV, Ermolinskaya TS
- 24 Canagliflozin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus
Sarycheva KM, Modestova AV, Nikitin IG
- 31 Structure of initial therapy for type 2 diabetes mellitus in 2025 in Moscow: Analysis of real-world clinical practice
Demidov NA, Demidova TYu, Antsiferov MB

LITERATURE REVIEWS

- 41 Hidden opportunities for the prevention of heart failure: The role of fenofibrate therapy
Gilyarevsky SR
- 46 Automated insulin delivery systems: An overview and current possibilities
Bairova VE, Mayarbieva TT, Demidova TYu
- 54 The role of uric acid in the progression of diabetic foot syndrome: Risk factors and treatment approaches
Nadybina MN, Teplova AS, Obolenskiy VN
- 63 Obesity as a global problem of the 21st century: development mechanisms and modern management strategies
Demidova TYu, Izmailova MYa, Vartpatrikova NA

CLINICAL CASES

- 73 Atrial fibrillation paroxysm as a mask of thyrotoxicosis in an elderly patient: Diagnostic features and the role of hidden causes
Ushanova FO, Arakelov SE, Omarova MM
- 79 Cardiorenal Metabolic Syndrome: A Clinical Case of a Multimorbid Patient and Rationale for Cardio- and Nephroprotective Therapy
Izmailova MYa, Arakelov SE, Bairova VE, Busel KR

СУПРОЗАФЕН — ОДНО РЕШЕНИЕ

для двух целей терапии
смешанной дислипидемии^{*1,2}



РОЗУВАСТАТИН + ФЕНОФИБРАТ ДОПОЛНЯЮТ ДЕЙСТВИЕ
ДРУГ ДРУГА В НОРМАЛИЗАЦИИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА^{4,5}

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РОЗУВАСТАТИН + ФЕНОФИБРАТ:

- Способствует достижению целевых уровней липидного спектра — ХС ЛНП и ТГ^{4,5}
- Снижает риск СС событий^{**6,7}

Применение фиксированных комбинаций способствует улучшению приверженности терапии⁸



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА СУПРОЗАФЕН



ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ комбинации фенофибрат
со статином (более 1 года и 3 месяцев) связано

С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ СНИЖЕНИЕМ
РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ⁹

ОР 0,347 (95% CI 0,226-0,532; p < 0,0001)

РАССЧИТАЙТЕ СС РИСК
ВАШЕГО ПАЦИЕНТА
С УЧЕТОМ КОМОРБИДНЫХ
СОСТОЯНИЙ И УРОВНЯ
ХС нЛВП



* ХС ЛНП и ТГ. ** За счет доказанного эффекта каждого из компонентов. ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХС нЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности; СС – сердечно-сосудистый. 1. Общая характеристика лекарственного препарата Супрозафен, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10+145 мг, номер РУ ЛП-Н (000796)-(PF-RU). 2. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1, Дата доступа: 18.04.2025. 3. Dixit, Rohit, and Shankar Jagan. "Comparative study of atorvastatin and rosuvastatin in combination with fenofibrate in mixed hyperlipidemia." International Journal of Pharmacology and Clinical Sciences 5.1 (2016). 4. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, Kostara C, Mikhailidis DP, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or ω -3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. Int J Clin Pract. 2012 Sep;66(9):843-53. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02972.x. PMID: 22897461. 5. G Rohit D and Shankar J. Comparative Study of Atorvastatin and Rosuvastatin in Combination with Fenofibrate in mixed. 6. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. BMJ. 2019 Sep 27;366:15125. doi: 10.1136/bmj.15125. PMID: 31562117; PMCID: PMC6763755. 7. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207. 8. Baumgartner, Ana, et al. "Does the polypill improve patient adherence compared to its individual formulations? A systematic review." Pharmaceutics 12.2 (2020): 190. 9. Jo, Sang-Ho, et al. "Fenofibrate use is associated with lower mortality and fewer cardiovascular events in patients with diabetes: results of 10,114 patients from the Korean National Health Insurance Service Cohort." Diabetes Care 44.8 (2021): 1868-1876.

МАТЕРИАЛ ПОДГОТОВЛЕН ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ООО «ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ».
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

«РЕКЛАМА»

RUS2351552 (v1.1)



© Титова В.В., Демидова Т.Ю., Балхиярова Ж.Р., Тимашева Я.Р., 2026



Полногеномный анализ генетических вариантов, ассоциированных с секрецией энтеропанкреатических гормонов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

Титова В.В.¹✉, Демидова Т.Ю.¹, Балхиярова Ж.Р.^{2,3}, Тимашева Я.Р.^{2,4}

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

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³Школа биологических наук Университета Суррея, Гилфорд, Великобритания

⁴Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

Цель исследования – изучить ассоциации генетических вариантов, выявленных методом полногеномного генотипирования, с клинико-метаболическими характеристиками пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД2), включая базальную и постпрандиальную концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкагона, а также показатель функции β -клеток поджелудочной железы (HOMA-B). **Материалы и методы.** Проведено полногеномное генотипирование ДНК 100 пациентов с впервые выявленным СД2 с использованием микрочипов Illumina Infinium I Array. Анализ генетических ассоциаций выполнялся с использованием обобщенных линейных моделей (GLM) в рамках аддитивной генетической модели с поправкой на возраст, пол и первые две главные компоненты анализа главных компонент (PCA). Уровни ГПП-1 и глюкагона оценивались натощак и через 30 мин. после стандартного завтрака, уровень инсулина – натощак и через 120 мин. На основании значений глюкозы и инсулина рассчитывался индекс HOMA-B. Порог полногеномной значимости был установлен на уровне $p < 5 \times 10^{-8}$.

Результаты. Более 30 генетических вариантов продемонстрировали значимые ассоциации с уровнем ГПП-1 натощак, включая локусы в генах, участвующих в дифференцировке миоцитов и адипоцитов (HDAC9, rs17347800; $p = 2,83 \times 10^{-8}$), ангиогенезе (EFNB2, rs56077446; $p = 8,73 \times 10^{-10}$), транспорте холестерина и ожирении (INSIG2, rs62164898; $p = 1,47 \times 10^{-10}$), переключении между гликолизом и окислительным фосфорилированием (ADCY10, rs73022199; $p = 7,16 \times 10^{-9}$). Для уровня ГПП-1 после стимуляции статистически значимых ассоциаций выявлено не было. Базальная концентрация глюкагона была ассоциирована с локусами AKAP14 (rs141362915; $p = 2,22 \times 10^{-10}$), EGR2 (rs2664317; $p = 1,3 \times 10^{-8}$), CNTN3 (rs676403; $p = 8,15 \times 10^{-9}$), уровень глюкагона через 30 мин. после нагрузки – с генами GPR19 (rs10772590; $p = 1,81 \times 10^{-8}$), псевдогеном KRT8P17 (rs3005547; $p = 1,35 \times 10^{-9}$), регионом AL049634.2-SIRPB1 (rs3848789; $p = 2,56 \times 10^{-8}$) и SLC45A4 (rs78605132; $p = 1,65 \times 10^{-8}$). Для значений HOMA-B обнаружены ассоциации с неаннотированными локусами AL354984.1 (rs6015149; $p = 4,33 \times 10^{-9}$) и AC034195.1 (rs7624611; $p = 2,3 \times 10^{-9}$).

Закключение. Впервые выявлены генетические варианты, ассоциированные с базальным уровнем ГПП-1 у пациентов с впервые диагностированным СД2. Отсутствие значимых ассоциаций для стимулированного уровня ГПП-1 может свидетельствовать о различиях в генетической регуляции базальной и постпрандиальной секреции инкретинов. Различные наборы ассоциированных генов для базального и стимулированного уровней глюкагона подтверждают существование дискретных механизмов генетического контроля этих состояний. Полученные данные расширяют представления о генетической регуляции инкретиновой системы и секреции глюкагона при СД2, что может иметь значение для разработки персонализированных подходов к терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, полногеномное генотипирование, GWAS, глюкагоноподобный пептид-1, глюкагон, HOMA-B, генетические варианты

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Титова В.В., Демидова Т.Ю., Балхиярова Ж.Р., Тимашева Я.Р. Полногеномный анализ генетических вариантов, ассоциированных с секрецией энтеропанкреатических гормонов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):6–16.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-04>



Genome wide analysis of genetic variants associated with the secretion of enteropancreatic hormones in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

Victoria V. Titova¹ ✉, Tatiana Yu. Demidova¹, Zhanna R. Balkhiyarova^{2, 3}, Yanina R. Timasheva^{2, 4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³School of Biosciences, University of Surrey, Guildford, United Kingdom

⁴Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Aim of the study. To study the associations of genetic variants identified by genome-wide genotyping with clinical and metabolic characteristics of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM), including basal and postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon levels, as well as a pancreatic β -cell function index (HOMA-B). **Material and methods.** Genome-wide genotyping of DNA from 100 patients with newly diagnosed T2DM was performed using Illumina Infinium I Array microarrays. Genetic association analysis was performed using generalized linear models (GLMs) within an additive genetic model, adjusted for age, sex, and the first two principal components of a principal component analysis (PCA). GLP-1 and glucagon levels were measured fasting and 30 minutes after a standard breakfast, and insulin levels were measured fasting and 120 minutes after a standard breakfast. The HOMA-B index was calculated based on glucose and insulin values. The genome-wide significance threshold was set at $p < 5 \times 10^{-8}$. **Results.** More than 30 genetic variants showed significant associations with fasting GLP-1 levels, including loci in genes involved in myocyte and adipocyte differentiation (HDAC9, rs17347800; $p = 2.83 \times 10^{-8}$), angiogenesis (EFNB2, rs56077446; $p = 8.73 \times 10^{-10}$), cholesterol transport and obesity (INSIG2, rs62164898; $p = 1.47 \times 10^{-10}$), and the switch between glycolysis and oxidative phosphorylation (ADCY10, rs73022199; $p = 7.16 \times 10^{-9}$). No statistically significant associations were found for post-stimulation GLP-1 levels. Basal glucagon concentration was associated with the loci AKAP14 (rs141362915; $p = 2.22 \times 10^{-10}$), EGR2 (rs2664317; $p = 1.3 \times 10^{-8}$), CNTN3 (rs676403; $p = 8.15 \times 10^{-9}$), glucagon level 30 min after exercise – with the genes GPR19 (rs10772590; $p = 1.81 \times 10^{-8}$), pseudogene KRT8P17 (rs3005547; $p = 1.35 \times 10^{-9}$), region AL049634.2-SIRPB1 (rs3848789; $p = 2.56 \times 10^{-8}$) and SLC45A4 (rs78605132; $p = 1.65 \times 10^{-8}$). HOMA-B was associated with the unannotated loci AL354984.1 (rs6015149; $p = 4.33 \times 10^{-9}$) and AC034195.1 (rs7624611; $p = 2.3 \times 10^{-9}$). **Conclusion.** Genetic variants associated with basal GLP-1 levels in patients with newly diagnosed T2DM were identified for the first time. The lack of significant associations for stimulated GLP-1 levels may indicate differences in the genetic regulation of basal and postprandial incretin secretion. Different sets of associated genes for basal and stimulated glucagon levels support the existence of discrete mechanisms of genetic control of these conditions. The obtained data expand our understanding of the genetic regulation of the incretin system and glucagon secretion in T2DM, which may be important for the development of personalized approaches to therapy.

Key words: type 2 diabetes, genome-wide genotyping, GWAS, glucagon-like peptide-1, glucagon, HOMA-B, genetic variants

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Titova VV, Demidova TYu, Balkhiyarova ZhR, Timasheva YaR. Genome wide analysis of genetic variants associated with the secretion of enteropancreatic hormones in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):6–16. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-04>

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний, которое характеризуется хронической гипергликемией, инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью секреции инсулина. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в 2025 г. количество людей с диабетом достигло 589 млн, а к 2050 г. ожидается увеличение этого показателя до 853 млн [1]. Патогенез СД2 многофакторен и включает сложное взаимодействие генетических, эпигенетических и средовых факторов. За последние 15 лет полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили более 1200 локусов, связанных с риском развития этого заболевания, однако большинство из них локализованы в некодирующих регионах, а их функциональная роль остается не до конца понятной [2].

Особый интерес представляет система инкретинов – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), которые секретируются энтероэндокринны-

ми клетками в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. ГПП-1 также подавляет секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка, снижает аппетит и способствует выживанию β -клеток. При СД2 инкретиновый эффект снижен, что послужило основой для создания агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) – эффективных классов сахароснижающих препаратов. Однако индивидуальная вариабельность эндогенной секреции энтеропанкреатических гормонов остается высокой, и генетические факторы могут играть важную роль в модуляции как эндогенной секреции инкретинов, так и их действия.

Несмотря на успехи в изучении генетики СД2, исследования, непосредственно направленные на поиск генетических детерминант уровней ГПП-1 и глюкагона у пациентов с диабетом, немногочисленны. В своей работе Torekov S.S. et al. показали, что вариант rs4664447 в гене глюкагона (*GCG*) влияет на базальные и стимулированные концентрации инсулина, глюкагона и ГПП-1 [3]. Bohm A. et al. в свою очередь выявили взаимодействие варианта rs6741949 в гене дипептидил-

пептидазы-4 *DPP4* с ожирением в отношении секреции ГПП-1 [4]. Однако эти исследования были ограничены генами-кандидатами и небольшими выборками. Полногеномный подход с использованием современных методов секвенирования позволяет обнаружить редкие и структурные варианты, способные объяснить часть «недостающей наследуемости» СД2 и связанных с ним фенотипов.

Особый научный и клинический интерес представляет дифференциация регуляции базальной (натощак) и стимулированной (постприандиальной) секреции ГПП-1 и глюкагона. Базальный уровень этих гормонов поддерживается тоническими сигналами (вегетативная нервная система, базальный уровень питательных веществ, паракринные взаимодействия), тогда как стимулированная секреция запускается быстрыми метаболическими, нейрогенными и гормональными механизмами. Генетические факторы могут по-разному влиять на эти два состояния, что имеет прямое клиническое значение: например, пациенты с генетически обусловленным низким уровнем базального ГПП-1 могут больше выиграть от применения арГПП-1, тогда как дефект стимулированной секреции может потребовать приема иДПП-4.

Функция β -клеток, оцениваемая по индексу НОМА-В, также может меняться в зависимости от генетических факторов. Классические GWAS выявили варианты в генах *TCF7L2*, *KCNJ11*, *ABCC8*, *CDKAL1*, влияющие на секрецию инсулина [5]. При этом остаются неизвестными многие локусы, особенно редкие варианты и некодирующие РНК, которые могут регулировать биогенез инсулина, пролиферацию β -клеток и их устойчивость к стрессу.

Цель исследования

Изучение ассоциации генетических вариантов, выявленных методом полногеномного генотипирования GWAS, с уровнями ГПП-1 натощак и после стимуляции, концентрацией глюкагона (базальной и постприандиальной), а также с функцией β -клеток поджелудочной железы (НОМА-В) у пациентов с впервые выявленным СД2.

Материал и методы

Дизайн исследования и характеристика выборки

В исследование были включены 100 пациентов с впервые диагностированным СД2. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по сахарному диабету (1999) и российскими клиническими рекомендациями [6]. У всех участников отсутствовали клинические признаки, указывающие на другие формы сахарного диабета.

Для выполнения генетического анализа использовались образцы слюны с последующим выделением ДНК и полногеномным генотипированием с использованием микрочипов Illumina Infinium I Array (Illumina,

США). Перед сбором биоматериала участникам рекомендовалось воздерживаться от приема пищи, напитков и курения в течение не менее 30 мин. Объем собранной слюны составлял не менее 2 мл, а время сбора не превышало 30 мин. после вскрытия пробирки.

Клиническое и лабораторное обследование

Всем участникам проводилось антропометрическое обследование, включавшее измерение массы тела и роста с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле $\text{масса тела (кг)}/\text{рост (м)}^2$. Оценивались уровни глюкозы плазмы натощак и после приема пищи, гликированного гемоглобина (HbA1c), С-пептида, а также показатели липидного спектра, включая общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП).

Концентрации глюкагона, инсулина, С-пептида и ГПП-1 определялись натощак (0 мин.). После стандартного тестового завтрака (соотношение белки/жиры/углеводы = 17,86/15,45/42,32 г; энергетическая ценность 382,0 ккал) уровни глюкагона и ГПП-1 измерялись через 30 мин., а инсулина и С-пептида — через 120 мин.

Забор венозной крови для определения глюкагона и ГПП-1 делался в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), для определения инсулина и С-пептида — в пробирки с разделительным гелем. После взятия крови образцы центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 15 мин. Полученную плазму отделяли и хранили при температуре -80 °C до выполнения анализа.

Оценка концентраций инсулина и С-пептида производилась методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе LIAISON XL (DiaSorin S.p.A., Италия). Уровни глюкагона и ГПП-1 измеряли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с применением наборов BioVendor. Концентрацию глюкозы в плазме оценивали глюкозооксидазным методом, уровень HbA1c — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Инсулинорезистентность определялась с использованием индекса НОМА-IR, рассчитываемого по формуле: $\text{НОМА-IR} = 1,5 \times (\text{С-пептид [нг/мл]} \times \text{глюкоза натощак [ммоль/л]} \times 18)/2800$. Функция β -клеток поджелудочной железы оценивалась с помощью индекса НОМА-В по формуле: $\text{НОМА-В} = (20 \times \text{инсулин [мМЕ/мл]})/(\text{глюкоза натощак [ммоль/л]} - 3,5)$ [7]. Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определяли по формуле CKD-EPI [8].

Контроль качества генотипирования

Контроль качества генотипических данных выполнялся с использованием программного пакета PLINK v1.90 [9]. Первоначально в анализ были включены 29472 324 генетических варианта и 100 образцов ДНК. На первом этапе оценивались доля пропущенных генотипов (call rate) и уровень гетерозиготности для каждого образца. Из дальнейшего анализа исключались об-

разцы с долей успешно определенных генотипов менее 97% и с аномально высоким уровнем гетерозиготности ($>0,4$). Далее делали проверку соответствия генетически определенного пола данным фенотипической анкеты с использованием процедуры --Check-sex; образцы с несоответствием пола исключались из анализа.

На уровне генетических вариантов проводилась фильтрация по следующим критериям: доля пропущенных генотипов для $SNV < 2\%$ (--geno 0.02), соответствие равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,0001$) и минимальная частота минорного аллеля (MAF) $> 1\%$.

Для оценки родства между участниками выполнялся анализ идентичности по происхождению (identity-by-descent, IBD) после предварительного LD-pruning (--indep-pairwise 50 5 0.05). Потенциальная популяционная стратификация и этнические выбросы оценивались методом многомерного шкалирования (multidimensional scaling, MDS) на основе матрицы генетических расстояний.

Статистический анализ

Анализ ассоциаций между генетическими вариантами и уровнями ГПП-1, глюкогона, а также показателями функции β -клеток осуществлялся с применением обобщенных линейных моделей (general linear models, GLM), реализованных в программном пакете PLINK v2.0 [10], в рамках аддитивной генетической модели. Аддитивная модель предполагает пропорциональное увеличение эффекта с увеличением числа аллелей риска. В модели ассоциации включали поправки на возраст, пол и первые две главные компоненты анализа главных компонент (principal component analysis, PCA) для учета возможной популяционной стратификации. Для визуализации результатов полногеномного ассоциативного анализа и построения Манхэттенских графиков применялся программный пакет LocusZoom [11] с аннотацией генов на основе референсных баз данных UCSC Genome Browser [12] и Ensembl [13], а также с использованием данных о неравновесии по сцеплению (linkage disequilibrium, LD) из проекта 1000Genomes [14]. Порог статистической значимости для результатов полногеномного анализа был установлен на уровне $p < 5 \times 10^{-8}$.

Результаты

Общая характеристика пациентов с впервые выявленным СД2

Среди 100 пациентов, включенных в исследование, было 56 (56%) мужчин и 44 (44%) женщин. Средний возраст участников составил $53,97 \pm 1,21$ года (95% доверительный интервал (ДИ): 51,57–56,37). Большинство пациентов (67%) относились к возрастной группе до 60 лет.

Результаты исследования секреции ключевых гормонов, участвующих в регуляции гомеостаза глюкозы, выявили характерные для СД2 нарушения. Медиана концентрации глюкогона натощак была равна 0,79 пмоль/л [0,16; 1,37]. Этот показатель демон-

стрирует значительный разброс значений (от минимально определяемых до повышенных), что отражает гетерогенность состояния α -клеток поджелудочной железы в исследуемой когорте. Часть пациентов уже на момент дебюта СД2 имеет абсолютную или относительную гиперглюкагонию, являющуюся одним из патогенетических факторов гипергликемии. Медиана уровня глюкогона через 30 мин. после нагрузки стандартным завтраком составила 0,55 пмоль/л [0,38; 1,34]. Снижение содержания глюкогона после приема пищи отражает сохранение нормального паттерна его секреции в ответ на углеводную нагрузку. При этом у части пациентов наблюдается парадоксальное повышение глюкогона. Медиана концентрации ГПП-1 натощак была низкой – 0,01 пмоль/л [0,009; 0,01], что соответствует физиологической норме (базальная секреция ГПП-1 минимальна). При этом наблюдалось повышение уровня ГПП-1 после стимуляции до медианного значения 0,79 пмоль/л [0,2; 2,11]. Широкий межквартильный размах свидетельствует о высокой вариабельности инкретинового ответа среди пациентов. У значительной части больных постпрандиальный выброс ГПП-1 остается недостаточным, что является характерным признаком дисфункции L-клеток кишечника и нарушенного инкретинового эффекта при СД2.

Результаты геномного анализа

Для выявления генетических детерминант, ассоциированных с секрецией гормонов, которые регулируют углеводный обмен, а также с ключевыми клинико-метаболическими характеристиками пациентов с впервые диагностированным СД2, был проведен полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). В анализ были включены количественные признаки, полученные до начала медикаментозной терапии.

Для исследованных фенотипов были установлены генетические ассоциации, достигающие порога полногеномной значимости ($p < 5 \times 10^{-8}$). Наиболее значимые сигналы локализовались на нескольких хромосомах и были аннотированы с использованием референсных геномных баз данных. Для выявленных локусов дополнительно был выполнен анализ региональной структуры ассоциаций и частоты рекомбинации с построением Манхэттенских графиков и локус-специфических графиков ассоциаций (рис. 1, табл. 1).

Наибольшее число статистически значимых ассоциаций было обнаружено для уровня ГПП-1 натощак. Этот показатель был ассоциирован более чем с 30 генетическими локусами, включая варианты в/или вблизи генов *HDAC9* (rs17347800), *EFNB2* (rs56077446), *INSIG2* (rs62164898), *ADCY10* (rs73022199), *HTT*, *HTT-AS* (rs16843779) и *DIP2C* (rs10128281). В то же время для уровня ГПП-1 после стимуляции статистически значимых ассоциаций выявлено не было.

Уровень глюкогона натощак продемонстрировал ассоциации с вариантами в генах *CNTN3* (rs676403), *EGR2* (rs2664317) и *AKAP14* (rs141362915). Для стимулированного уровня глюкогона были идентифициро-

Таблица 1. Статистически значимые ассоциации между генетическими вариантами и уровнем энтеропанкреатических гормонов у исследованных пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа**Table 1.** Statistically significant associations between genetic variants and enteropancreatic hormone levels in the studied patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

Ген	rsID	Хромосома	Позиция	MA	MAF	Beta	SE	p
Базальный уровень глюкагоноподобного пептида-1								
DIP2C	rs10128281	10	577901	C	0,045977	0,131862	0,014238	$1,96 \times 10^{-14}$
AC004922.1, ARPC1B	rs10261635	7	99378863	A	0,057471	0,109767	0,014859	$1,06 \times 10^{-10}$
GPR19, AC008115.2	rs10772590	12	12670487	T	0,086207	0,085491	0,013969	$2,96 \times 10^{-8}$
LRRFIP1	rs10929247	2	237761029	A	0,04023	0,112672	0,017347	$5,77 \times 10^{-9}$
PLXDC2	rs11011675	10	19919801	G	0,05814	0,112178	0,014242	$1,23 \times 10^{-11}$
AC013727.2, LINC01965	rs11696025	2	103876236	C	0,081395	0,086878	0,013782	$1,38 \times 10^{-8}$
FAT1	rs11726072	4	186622373	A	0,068966	0,093002	0,014498	$8,21 \times 10^{-9}$
AL132709.7	rs117431598	14	101083424	T	0,057471	0,105929	0,014769	$2,81 \times 10^{-10}$
LINC00499	rs13435856	4	138614145	T	0,045977	0,105965	0,017566	$4,32 \times 10^{-8}$
GUSBP11, AP000347.1	rs141619474	22	23701211	C	0,069767	0,091927	0,014659	$1,59 \times 10^{-8}$
HTT, HTT-AS	rs16843779	4	3062967	A	0,051724	0,115598	0,014897	$1,95 \times 10^{-11}$
MYO3B	rs16857984	2	170228572	T	0,074713	0,089156	0,014136	$1,31 \times 10^{-8}$
HDAC9	rs17347800	7	18477656	A	0,08046	0,085163	0,013891	$2,83 \times 10^{-8}$
RAB40B	rs2244323	17	82687122	A	0,051724	0,115115	0,014892	$2,24 \times 10^{-11}$
RNU6-21P	rs35710809	16	62263992	G	0,063218	0,099768	0,014571	$1,21 \times 10^{-9}$
AL049634.2, SIRPB1	rs3848789	20	1569008	C	0,063218	0,098119	0,014706	$2,64 \times 10^{-9}$
NIPAL2	rs4518635	8	98301790	G	0,05814	0,10953	0,014936	$1,44 \times 10^{-10}$
EFNB2	rs56077446	13	106490151	G	0,063954	0,104141	0,015025	$8,73 \times 10^{-10}$
TFDP3	rs5977823	X	133207300	A	0,034483	0,103942	0,017103	$3,56 \times 10^{-8}$
AL022161.1	rs5990087	X	95379204	A	0,063218	0,084278	0,01163	$2,01 \times 10^{-10}$
INSIG2	rs62164898	2	118107981	T	0,08046	0,089373	0,012215	$1,47 \times 10^{-10}$
DMD	rs6527265	X	33175693	A	0,069767	0,072984	0,011344	$7,84 \times 10^{-9}$
AL137003.2	rs6942123	6	16832875	T	0,081395	0,086609	0,01403	$2,44 \times 10^{-8}$
AOPEP	rs7031637	9	94889113	C	0,046512	0,104768	0,016995	$2,53 \times 10^{-8}$
ADCY10	rs73022199	1	167894792	A	0,05814	0,091065	0,014109	$7,16 \times 10^{-9}$
ARFGEF3	rs76338350	6	138188768	T	0,045977	0,109606	0,017836	$2,66 \times 10^{-8}$
SOX21-AS1	rs77123768	13	94835289	A	0,075581	0,087146	0,014267	$3,22 \times 10^{-8}$
POLD2P1	rs77640068	5	93278734	C	0,051724	0,119226	0,014376	$1,69 \times 10^{-12}$
MIR466	rs78080157	3	31069664	C	0,068966	0,082001	0,013602	$4,4 \times 10^{-8}$
USH2A	rs78112818	1	216136210	C	0,045977	0,102885	0,017024	$4,12 \times 10^{-8}$
HDAC11-AS1	rs78375098	3	13478875	T	0,097701	0,081894	0,011762	$7,23 \times 10^{-10}$
CNTN4	rs79103752	3	2978213	A	0,045977	0,107294	0,017084	$1,48 \times 10^{-8}$
AC126121.3	rs79863630	3	59604478	C	0,045977	0,104797	0,016866	$1,97 \times 10^{-8}$
PAQR8, EFHC1	rs9370116	6	52398313	C	0,045977	0,106583	0,017025	$1,61 \times 10^{-8}$
Базальный уровень глюкагона								
AKAP14	rs141362915	X	119913265	C	0,045977	2,2958	0,317746	$2,22 \times 10^{-10}$
EGR2	rs2664317	10	63002609	A	0,126437	1,35267	0,214391	$1,3 \times 10^{-8}$
CNTN3	rs676403	3	74289602	C	0,063218	1,76325	0,27481	$8,15 \times 10^{-9}$
GPR19, AC008115.2	rs10772590	12	12670487	T	0,086207	2,04173	0,327513	$1,81 \times 10^{-8}$
KRT8P17	rs3005547	X	58348439	C	0,040698	2,48998	0,364438	$1,35 \times 10^{-9}$
AL049634.2, SIRPB1	rs3848789	20	1569008	C	0,063218	2,19205	0,356214	$2,56 \times 10^{-8}$
SLC45A4	rs78605132	8	141216356	A	0,051724	2,64466	0,422847	$1,65 \times 10^{-8}$
Индекс НОМА-В								
AL354984.1	rs6015149	20	57964388	T	0,046875	59,6918	9,20175	$4,33 \times 10^{-9}$
AC034195.1	rs7624611	3	3593098	C	0,057895	50,5265	7,61757	$2,3 \times 10^{-9}$

Примечание: позиция согласно Genome Reference Consortium Human Build 38.

MA – минорный аллель; MAF – частота минорного аллеля; Beta – размер эффекта, SE – стандартная ошибка; p – уровень значимости.

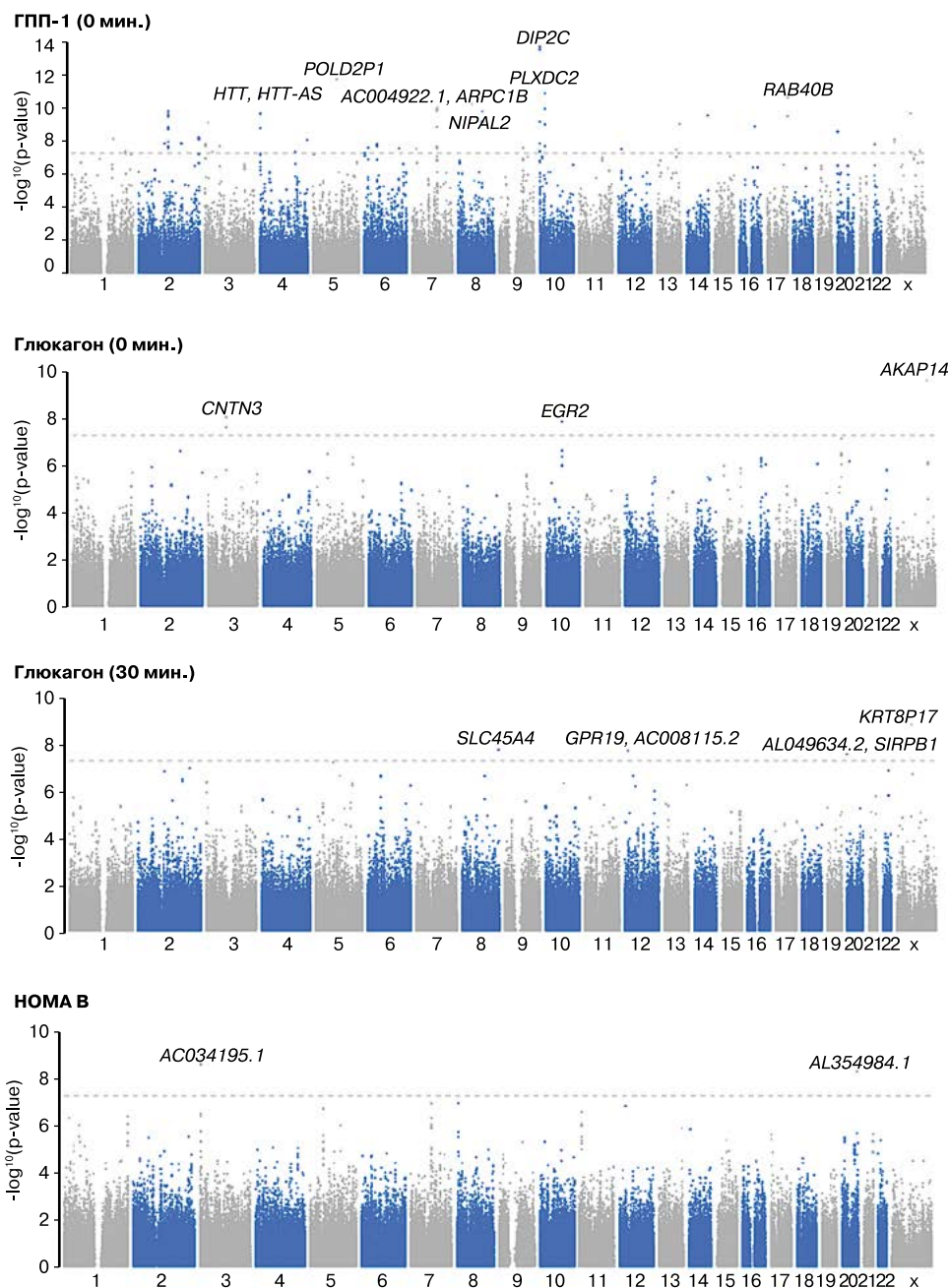


Рисунок 1. Манхэттенский график ассоциаций вариантов генов с уровнем глюкагоноподобного пептида-1, глюкагона и значением индекса НОМА-В

Figure 1. Manhattan plot of associations of gene variants with the level of glucagon-like peptide-1, glucagon, and the HOMA-B index value

Примечание: на оси X представлены хромосомы и положение генетических вариантов в геноме, на оси Y – значения $-\log_{10}(p)$ для ассоциаций. Горизонтальная линия обозначает порог статистической значимости.

ваны ассоциации с локусами *SLC45A4* (rs78605132), *GPR19* *AC008115.2* (rs10772590), *AL049634.2* *SIRPB1* (rs3848789) и *KRTBP17* (rs3005547). Анализ индекса НОМА-В выявил статистически значимые ассоциации с вариантами rs7624611 в локусе *AC034195.1* и rs6015149 в *AL354984.1*. Значения ИМТ до начала терапии были ассоциированы с вариантом rs73085729 в гене *LINC02101*. Дополнительно были проанализированы генетические ассоциации с показателями липидного обмена. Уровень ОХС до начала лечения был связан

с локусом *LINC01310* (rs12484846), уровень триглицеридов – с *PCNX1* (rs12432180). Для концентрации липопротеидов очень низкой плотности были установлены ассоциации с генами *CNTNAP2* (rs7792711), *FXD6P1* (rs1147903), *ZNF37A* *AL117339.5* (rs1985261) и *PCNX1* (rs12432180).

Обсуждение

В настоящем исследовании у пациентов с впервые выявленным СД2 проведен полногеномный ассоциа-

тивный анализ, направленный на поиск генетических вариантов, связанных с секрецией энтеропанкреатических гормонов и функцией β -клеток. Наиболее значимые результаты были получены для базального уровня ГПП-1, с которым ассоциировались более 30 генетических локусов. В то же время в отношении стимулированного уровня ГПП-1 статистически значимых ассоциаций обнаружено не было. Кроме того, были идентифицированы варианты, ассоциированные с уровнем глюкозагона натощак и после пищевой нагрузки, а также с показателем функции β -клеток НОМА-В.

Генетические детерминанты базального уровня ГПП-1

Выявленные локусы затрагивают гены, участвующие в ключевых метаболических и клеточных процессах. Так, ген *HDAC9*, ассоциированный с уровнем ГПП-1 натощак, кодирует гистондеацетилазу, которая регулирует дифференцировку миоцитов и адипоцитов. Согласно литературным данным, *HDAC9* выступает негативным регулятором адипогенеза, его экспрессия снижается в преадипоцитах перед дифференцировкой, однако это снижение нарушается при диете с высоким содержанием жиров, что опосредует ингибирование адипогенеза. При этом в эксперименте на мышах удаление гена *HDAC9* защищало их от вызванных высокожировой диетой увеличения веса, дисфункции жировой ткани, стеатоза печени и улучшало чувствительность тканей к инсулину. Варианты гена *HDAC9* связаны с патогенезом ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые, аутоиммунные, рак, остеопороз, ожирение и фиброз печени. Вовлеченность *HDAC9* в контроль секреции ГПП-1 может быть опосредована его влиянием на дифференцировку энтероэндокринных клеток или на вегетативную регуляцию кишечника [15].

Ген *EFNB2* отвечает за регуляцию контактов и сигнализации между пероцитами и эндотелием сосудистой стенки, а также регулирует подвижность пероцитов, что необходимо для нормального функционирования сосудов. Снижение экспрессии *EFNB2* приводит к нарушению миграции и пролиферации пероцитов; это, в свою очередь, вызывает блокирование пост-ишемического ангиогенеза и нарушает поддержание целостности сосудов при диабете [16].

Белок, кодируемый геном *INSIG2*, вовлечен в контроль метаболизма холестерина и жирных кислот через регуляцию транскрипционных факторов *SREBF*. При этом *INSIG2* является преобладающей изоформой в адипоцитах и регулирует транскрипцию генов, стимулирующих синтез жирных кислот и адипогенез, что делает его кандидатным геном ожирения [17]. Однако результаты ассоциации варианта rs7566605 с ожирением неоднозначны: в одних исследованиях гомозиготы по минорному аллелю С были связаны с повышенным риском ожирения (отношение шансов (ОШ) 1,22), в других обнаруживалась обратная тенденция, а мета-анализ показал лишь погранично значимое повышение ИМТ у носителей СС. Кроме того, установлено

трехлокусное взаимодействие вариантов генов *INSIG2*, *SCAP* и *SREBP2*, при котором лица из группы высокого риска имеют на 79,9% повышенную вероятность развития ожирения по сравнению с группой низкого риска [18]. В нашей работе *INSIG2* оказался связан с уровнем ГПП-1 натощак, что согласуется с ролью жировой ткани и липидного обмена в патогенезе СД2 и модуляции инкретиновой секреции.

Ген *ADCY10*, кодирующий растворимую аденилатциклазу (sAC), выполняет функцию ключевого регулятора клеточного энергетического метаболизма, действуя как биоэнергетический переключатель между аэробным гликолизом и окислительным фосфорилированием. Подавление активности sAC (фармакологическое или генетическое) приводит к характерным метаболическим сдвигам: увеличению потребления глюкозы, повышению секреции лактата, снижению выработки пирувата, повышению цитозольного соотношения $[NADH]/[NAD^+]$ и угнетению окислительного фосфорилирования. Механизм действия sAC заключается в том, что генерируемый ею цАМФ через эффектор Ерас1 регулирует комплекс-I зависимое дыхание митохондрий, тем самым контролируя цитозольный $NADH/NAD^+$ редокс-статус и поддерживая энергетический гомеостаз клетки. Таким образом, *ADCY10* обеспечивает взаимную регуляцию гликолиза и окислительного фосфорилирования на посттрансляционном уровне, позволяя клетке адаптировать продукцию АТФ к текущим метаболическим потребностям [19]. *ADCY10* может влиять на энергетический метаболизм L-клеток, тем самым модулируя базальную секрецию ГПП-1.

Ген *HTT* (хантингтин) выполняет функции каркасного белка, который благодаря HEAT-повторам взаимодействует с белками молекулярного моторного аппарата (динеином, динактином и кинезином), обеспечивая транспорт везикул по цитоскелету, а также влияет на процессы эндоцитоза и экзоцитоза, поддерживая клеточный гомеостаз. *HTT* опосредует транспорт фермента GAPDH (ключевого фермента гликолиза), регулируя поставку энергии для быстрого везикулярного транспорта. Мутантная форма хантингтина (mHTT) модулирует экспрессию переносчиков глюкозы GLUT1 и GLUT4, а также сортина SORCS1, нарушая механизмы секреции инсулина и инсулиновой чувствительности; это связывает патологию болезни Хантингтона с метаболическими нарушениями, включая диабетические фенотипы. Таким образом, *HTT* выступает не только как регулятор внутриклеточного транспорта, но и как ген, вовлеченный в кросс-регуляцию эндоцитозно-экзоцитозных путей, важных для метаболизма глюкозы и функции β -клеток [20].

Важно отметить, что уровень ГПП-1 после стимуляции не имел ассоциаций ни с одним из изученных генов. Это может указывать на то, что базальная и стимулированная секреция ГПП-1 контролируются различными генетическими механизмами, причем по-

следняя в большей степени определяется факторами окружающей среды (составом пищи, кишечной микробиотой) или посттрансляционными процессами.

Генетические варианты, ассоциированные с уровнем глюкогона

Для глюкогона натошак выявлены локусы в генах *AKAP14* (rs141362915), *EGR2* (rs2664317) и *CNTN3* (rs676403). Ген *AKAP14* кодирует одноименный белок (А-киназный якорный белок 14), который функционирует как якорь для протеинкиназы А (РКА). Он связывает регуляторные субъединицы РКА типа II, локализуя их в определенных участках клетки для обеспечения точной передачи сигналов. Белок закрепляет РКА в аксонах ресничек и таким образом может играть роль в регуляции частоты биения ресничек [21]. *EGR2* кодирует белок Egr2 (ранний фактор роста 2), необходимый для развития заднего мозга и миелинизации периферической нервной системы, а также играет важную роль в индукции анергии Т-клеток и в супрессорной активности LAG3⁺ регуляторных Т-клеток (LAG3⁺ Tregs). Последние подавляют гуморальный иммунный ответ посредством продукции трансформирующего фактора роста $\beta 3$ зависимым от *EGR2* и *EGR3* образом [22]. Экспрессия *EGR2* повышается во время старения, а ее угнетение с помощью siRNA в клетках DS HMEC и HMF временно обращает фенотип старения вспять. Белок *EGR2* активирует промоторы ARF и p16 и напрямую связывается с обоими промоторами. Потеря *EGR2* снижает уровни p16 и увеличивает пул клеток p16⁺ p21⁺ с «обратным» фенотипом в популяции. Более того, сверхэкспрессия *EGR2* достаточна для индукции старения. *EGR2* является прямым транскрипционным активатором путей p16/pRB и ARF/p53/p21 в процессе старения и новым маркером старения [23].

CNTN3 (контактин 3) — член семейства контактинов, который преимущественно экспрессируется в нервной системе. Следовательно, он может участвовать в формировании и поддержании специфических нейронных сетей. *CNTN3* может быть связан с пролиферацией клеток, апоптозом и прогрессированием клеточного цикла, его экспрессия ассоциирована с развитием колоректального рака и рака молочной железы [24].

Уровень глюкогона через 30 мин. после нагрузки ассоциирован с вариантами в генах *GPR19* (rs10772590), псевдогене *KRT8P17* (rs3005547), регионе *AL049634.2* — *SIRPB1* (rs3848789) и *SLC45A4* (rs78605132). *GPR19* — рецептор, сопряженный с G-белком, эндогенный лиганд которого неизвестен; его экспрессия обнаружена в поджелудочной железе, и он может участвовать в регуляции секреции глюкогона. *SIRPB1* (ген сигнального регуляторного белка $\beta 1$ — SIRP $\beta 1$) — это ассоциированный с DAP12 трансмембранный рецептор, экспрессируемый в подгруппе гематопоетических клеток. Экспрессия *SIRPB1* повышается, и он действует как фагоцитарный рецептор на микроглии у пациентов с болезнью Альцгеймера. *SIRPB1* выступает

интерферон-индуцированным рецептором микроглии, который способствует удалению нейронных обломков и агрегатов А β путем стимуляции фагоцитоза [25]. Интересно, что другие члены семейства *SIRP* (например, *SIRP γ*) вовлечены в регуляцию Т-клеток и ассоциированы с сахарным диабетом 1-го типа. Возможно, *SIRPB1* модулирует воспалительный микроокружение островков, влияя на функцию α -клеток. Ген *SLC45A4* кодирует нейрональный транспортер полиаминов и глюкозы. К настоящему времени установлена связь этого гена с 55 различными признаками, отражающими состояние скелетной, репродуктивной, психической, иммунной, сердечно-сосудистой, неврологической и метаболической функций [26, 27]. Различия в наборе генов для базального и стимулированного глюкогона подтверждают концепцию, что регуляция этого гормона в покое и после приема пищи имеет разную генетическую основу.

Генетические ассоциации с функцией β -клеток (НОМА-В)

Для показателей индекса НОМА-В, отражающего функцию β -клеток, обнаружены ассоциации с генами *AL354984.1* и *AC034195.1*, которые представляют собой некодирующие РНК или неохарактеризованные локусы. Это открытие требует дальнейшего изучения, так как эти регионы могут содержать регуляторные элементы, влияющие на биогенез инсулина, пролиферацию β -клеток или их выживаемость в условиях гипергликемии.

Гены, ассоциации с которыми не достигли статистической значимости, также имеют связь с регуляцией углеводного обмена, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией по данным литературы. *ADD-1* (SREBP-1c) — транскрипционный медиатор инсулина, регулирующий гены липогенеза (*FAS*, лептин) в фибробластах, адипоцитах и печени и гены гликолиза (гексокиназа, *HKII*) в скелетных мышцах; его гиперэкспрессия имитирует действие инсулина, а доминантно-негативная форма блокирует его [28]. Полиморфизмы гена *ADD1* ассоциированы у пациентов с СД2 с 2,57-кратным возрастанием риска гипертензии, утолщением интимы-медиа сонных артерий, увеличением смертности (ОШ до 2,18) [29]. Ген *GRK4*, экспрессируемый в сосудах и почках, через вариант 142V усиливает экспрессию рецептора AT1R и NF- κ B, повышая вазоконстрикцию и жесткость аорты, а также нарушает натриевый обмен через десенситизацию дофаминовых рецепторов. Варианты *GRK4* (особенно A142V) улучшают антигипертензивный ответ на прием лозартана, а полиморфизм rs1557213 (аллель G) повышает риск развития СД2 (ОШ 2,44) и гипертензии [30–32].

FN3K дегликирует белки, снижая образование конечных продуктов гликирования; его варианты (в частности, rs1056534) связаны с активностью фермента FN3K (фруктозамин-3-киназа), уровнем HbA1c и прогрессированием диабетической нефропатии, причем

повышать экспрессию *FN3K* может прием метформина [33, 34]. Гомолог *FN3KRP* фосфорилирует фруктозамин-6-фосфаты, участвуя в детоксикации продуктов гликирования, и его подавление влияет на эндосомальный транспорт [35]. Ген *JMJD1C* кодирует гистоновую деметилазу, которая активирует транскрипцию липогенных генов в печени. Дисрегуляция *JMJD1C* ведет к гепатостеатозу и инсулинорезистентности. Полиморфизмы этого гена ассоциированы с уровнями ТГ и развитием СД2 по данным GWAS. Кроме того, *JMJD1C* влияет на риск формирования диабета через регуляцию глобулина, связывающего половые гормоны [36].

APOLD1 (VERGE) в эндотелии регулирует сосудистую проницаемость и ангиогенез, усиливая сигналы протеинкиназы C и вызывая перестройку актина; его экспрессия индуцируется ишемией и факторами роста [39]. *FKBP1A* — ген иммунофилина, играющий важную роль в передаче сигналов в иммунных клетках и модулирующий TGF- β -сигналинг. Экспрессия этого гена повышена при раке поджелудочной железы (диагностический маркер) и других опухолях, но эффекты тканеспецифичны [40]. *SIRPG* кодирует белок SIRP γ , который через связь с CD47 регулирует адгезию и миграцию Т-клеток. Вариант гена rs6043409 влияет на сплайсинг: аллель G повышает экспрессию SIRP γ на поверхности лимфоцитов и риск развития аутоиммунных заболеваний (включая сахарный диабет 1-го типа), тогда как аллель A является защитным [41].

Ранее проведенные GWAS выявили несколько вариантов, связанных с секрецией инкретинных гормонов, глюкагона и инсулина, а также показателями индексов HOMA-B и HOMA-IR. В одном из исследований с участием 46 186 человек без диабета было идентифицировано 16 локусов, связанных с уровнем глюкозы натощак и показателем индекса HOMA-B (в или около генов *ADCY5*, *MADD*, *ADRA2A*, *CRY2*, *FADS1*, *GLIS3*, *SLC2A2*, *PROX1*, *FAM148B*, *GCK*, *GCKR*, *G6PC2*, и *MTNR1B*), и 2 локуса, связанных со значениями HOMA-IR (*GCKR*, *IGF1*), что подчеркивает разную генетическую основу этих фенотипов [42]. В другом исследовании была обнаружена ассоциация аллеля C rs5742612 со снижением инсулиночувствительности (индекс HOMA-S) ($\beta = -0,131$, $p = 0,008$) и уровня инсулина натощак ($\beta = 0,022$, $p = 0,006$), а также с повышением секреции инсулина (индекс HOMA-B) ($\beta = 0,099$, $p = 0,008$; AUC инсулина, $\beta = 0,112$, $p = 0,012$). Модель линейной регрессии также показала, что аллель A rs2288377 был связан со сниженной чувствительностью к инсулину (HOMA-S) ($\beta = -0,159$, $p = 0,001$), с уровнем инсулина натощак ($\beta = 0,143$, $p = 0,001$) и повышенной секрецией инсулина (HOMA-B: $\beta = 0,114$, $p = 0,017$; AUC инсулина: $\beta = 0,042$, $p = 0,002$) [43].

Метаанализ GWAS и полногеномного исследования экзома (ExWAS) с участием 7828 человек позволил установить 6 локусов, значительно связанных с концентрацией инкретинных гормонов. Эти локусы расположены в генах *SLC5A1* (кодирует SGLT1, натрий-зависимый

переносчик глюкозы), *GIPR* (рецептор ГИП), *ABO* (ген группы крови), *GLP2R* (рецептор ГПП-2), *F13A1* и *HOXD1*. Иммуногистохимическое исследование подтвердило экспрессию *GIPR*, *ABO* и *HOXD1* в энтероэндокринных клетках, что поддерживает гипотезу об их роли в секреции гормонов [44].

Ассоциации генетических факторов с секрецией глюкагона изучались на финской популяционной когорте PPP-Botnia (Prevalence, Prediction and Prevention of diabetes) из 4654 человек с нормальным уровнем глюкозы в крови. Носители вариантов риска в генах *BCL11A*, *HHEX*, *ZBED3*, *HNFI1A*, *IGF1* и *NOTCH2* имели повышенные, тогда как носители вариантов в генах *CRY2*, *IGF2BP2*, *TSPAN8* и *KCNJ11*, напротив, пониженные концентрации глюкагона натощак и/или через 2 ч после приема пищи *in vivo*. Варианты в генах *BCL11A*, *TSPAN8* и *NOTCH2* влияли на секрецию этого гормона как *in vivo*, так и *in vitro*. Вариант *MTNR1B* явно выбивался из общего ряда при анализе взаимосвязи между секрецией и действием инсулина, а также между уровнями инсулина, глюкозы и глюкагона [45]. Torekov S.S. et al. продемонстрировали, что вариант rs4664447 в гене глюкагона (*GCG*) ассоциирован со снижением уровней инсулина, глюкагона и ГПП-1. В нашем исследовании мы не обнаружили ассоциаций в гене *GCG*, что может быть связано с небольшой выборкой или различиями в популяции [3]. Добавим, что Bohm A. et al. сообщили о варианте rs6741949 в *DPP4*, который ассоциирован с ожирением через влияние на секрецию ГПП-1. В нашей когорте подобных ассоциаций выявлено не было, что могло быть обусловлено отсутствием стратификации исследованных пациентов по степени ожирения [4]. В то же время наше исследование впервые идентифицировало новые локусы (*HDAC9*, *EFNB2*, *ADCY10* и др.), что расширяет список генов-кандидатов.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Прежде всего относительно небольшой объем выборки ($n = 100$) ограничивает статистическую мощность исследования и повышает вероятность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, несмотря на использование строгого порога полногеномной значимости. Кроме того, отсутствие независимой репликационной выборки не позволяет в полной мере подтвердить воспроизводимость выявленных ассоциаций. Следует также отметить, что уровни ГПП-1 и глюкагона в нашей работе определялись однократно, тогда как секреция энтеропанкреатических гормонов характеризуется выраженной динамичностью и зависит от множества физиологических факторов. В исследовании не учитывались возможные генотип-средовые взаимодействия, включая особенности питания, уровень физической активности, состав кишечной микробиоты пациентов и другие метабо-

лические факторы, способные влиять на секрецию инкретинов и глюкагона. Дополнительным ограничением является отсутствие функциональной валидации выявленных локусов. Значительная часть ассоциированных вариантов локализована в некодирующих или недостаточно аннотированных регионах генома, что затрудняет интерпретацию их биологической роли и требует дальнейших функциональных и экспериментальных исследований. Кроме того, исследование проводилось в рамках одной этнической группы, а это может ограничивать возможность экстраполяции полученных результатов на другие популяции.

Заключение

Проведенное исследование выявило широкий спектр генетических вариантов, ассоциированных с регуляцией энтеропанкреатических гормонов и функцией β -клеток у пациентов с впервые выявленным СД2. Базальный уровень ГПП-1 продемонстрировал ассоциации более чем с 30 генетическими локусами, связанными с процессами адипогенеза, ангиогенеза, липидного обмена и клеточного энергетического метаболизма. Отсутствие значимых ассоциаций для стимулированного уровня ГПП-1 может свидетельствовать

о различиях в механизмах регуляции базальной и постпрандиальной секреции инкретинов.

Установлено, что базальная и стимулированная секреция глюкагона связаны с различными наборами генетических вариантов, что подтверждает существование дискретных механизмов генетической регуляции функции α -клеток в различных метаболических состояниях. Выявленные ассоциации с новыми локусами *AKAP14*, *EGR2*, *CNTN3*, *GPR19*, *SIRPB1* и *SLC45A4* расширяют современные представления о молекулярных механизмах дисфункции α - и L-клеток при СД2 и указывают на потенциальную роль ранее недостаточно изученных генов в патогенезе заболевания. Полученные результаты подчеркивают значимость генетических факторов в межиндивидуальной вариативности секреции инкретинов и глюкагона и могут иметь значение для дальнейшего развития персонализированных подходов к терапии СД2, ориентированных на инкретиновую систему (например, применение препаратов классов арГПП-1, иДПП-4). Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования на более крупных и независимых выборках, а также функциональная валидация выявленных генетических вариантов и ассоциированных сигнальных путей.

Литература/References

- Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: Global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;41(1):7–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf177>
- 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>
- Torekov SS, Ma L, Grarup N, Hartmann B, Hainerova IA, Kielgast U, et al. Homozygous carriers of the G allele of rs4664447 of the glucagon gene (GCG) are characterised by decreased fasting and stimulated levels of insulin, glucagon and glucagon-like peptide (GLP)-1. *Diabetologia*. 2011;54(11):2820–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2265-7>
- Bohm A, Wagner R, Machicao F, Holst JJ, Gallwitz B., Stefan N, et al. DPP4 gene variation affects GLP-1 secretion, insulin secretion, and glucose tolerance in humans with high body adiposity. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181880>
- Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018;50(11):1505–13. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0241-6>
- 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, Bezlepina 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/DM202555>
- Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1747–52. <https://doi.org/10.2337/dc07-0358>
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HJ, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–75. <https://doi.org/10.1086/519795>
- Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*. 2015;4:7. <https://doi.org/10.1186/s13742-015-0047-8>
- Boughton AP, Welch RP, Flickinger M, VandeHaar P, Taliun D, Abecasis GR, Boehnke M. LocusZoom.js: Interactive and embeddable visualization of genetic association study results. *Bioinformatics*. 2021;37(18):3017–18. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab186>
- Casper J, Speir, ML, Raney, BJ, Perez G, Nassar LR, Lee CM, et al. The UCSC Genome Browser database: 2026 update. *Nucleic Acids Res*. 2026;54(D1):D1331–D1335. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1250>
- Dyer SC, Austine-Orimoloye O, Azov AG, Barba M, Barnes I, Barrera-Enriquez VP, et al. Ensembl 2025. *Nucleic Acids Res*. 2025;53(D1):D948–D957. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1071>
- Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D941–D947. <https://doi.org/10.1093/nar/gkgz836>
- Hu S, Cho, EH, Lee JY. Histone deacetylase 9: Its role in the pathogenesis of diabetes and other chronic diseases. *Diabetes Metab J*. 2020;44(2):234–44. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0243>
- Caporali A, Meloni M, Nailor A, Mitic T, Shantikumar S, Riu F, et al. p75NTR-dependent activation of NF- κ B regulates microRNA-503 transcription and pericyte-endothelial crosstalk in diabetes after limb ischaemia. *Nat Commun*. 2015;6:8024. <https://doi.org/10.1038/ncomms9024>
- Andreasen CH, Mogensen MS, Borch-Johnsen K, Sandbaek A, Lauritzen T, Sørensen TI, et al. Non-replication of genome-wide based associations between common variants in INSIG2 and PFKF and obesity in studies of 18,014 Danes. *PLoS One*. 2008;3(8):e2872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002872>
- Franks PW, Jablonski KA, Delahanty LM, McAteer JB, Kahn SE, Knowler WC, Florez JC; Diabetes Prevention Program Research Group. Assessing gene-therapeutic interactions at the FTO and INSIG2 loci on obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia*. 2008;51(12):2214–23. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1158-x>
- Chang JC, Go S, Gilgioni EH, Duijs S, Panneman DM, Rodenburg RJ, et al. Soluble adenylyl cyclase regulates the cytosolic NADH/NAD⁺ redox state and the bioenergetic switch between glycolysis and oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2021;1862(4):148367. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2020.148367>
- Chaves G, Stanley J, Pourmand N. Mutant huntingtin affects diabetes and Alzheimer's markers in human and cell models of Huntington's disease. *Cells*. 2019;8(9):962. <https://doi.org/10.3390/cells8090962>
- Kultgen PL, Byrd SK, Ostrowski LE, Milgram SL. Characterization of an A-kinase anchoring protein in human ciliary axonemes. *Mol Biol Cell*. 2002;13(12):4156–66. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-07-0391>
- Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. Early growth response gene 2-expressing CD4⁺LAG3⁺ regulatory T cells: The therapeutic potential for treating autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2018;9:340. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00340>
- Tyler EJ, Gutierrez Del Arroyo A, Hughes BK, Wallis R, Garbe JC, Stampfer MR, et al. Early growth response 2 (EGR2) is a novel regulator of the senescence programme. *Aging Cell*. 2021;20(3):e13318. <https://doi.org/10.1111/acel.13318>
- Zhou J, Xie Z, Cui P, Su Q, Zhang Y, Luo L, et al. SLC1A1, SLC16A9, and CNTN3 are potential biomarkers for the occurrence of colorectal cancer. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1204605. <https://doi.org/10.1155/2020/1204605>
- Gaikwad S, Larionov S, Wang Y, Dannenberg H, Matozaki T, Monsonego A, et al. Signal regulatory protein-beta1: A microglial modulator of phagocytosis

- in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 2009;175(6):2528–39. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090147>
26. Middleton SJ, Markusson S, Akerlund M, Deme JC, Tseng M, Li W, et al. SLC45A4 is a pain gene encoding a neuronal polyamine transporter. *Nature.* 2025;646(8084):404–12. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09326-y>
 27. Chen W, Huang F, Huang J, Li Y, Peng J, Zhuang Y, et al. SLC45A4 promotes glycolysis and prevents AMPK/ULK1-induced autophagy in TP53 mutant pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gene Med.* 2021;23(9):e3364. <https://doi.org/10.1002/jgm.3364>
 28. Gosmain Y, Lefai E, Ryser S, Roques M, Vidal H. Sterol regulatory element-binding protein-1 mediates the effect of insulin on hexokinase II gene expression in human muscle cells. *Diabetes.* 2004;53(2):321–29. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.321>
 29. Yazdanpanah M, Sayed-Tabatabaei FA, Hofman A, Aulchenko YS, Oostra BA, Stricker BH, et al. The alpha-adducin gene is associated with macrovascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006;55(10):2922–27. <https://doi.org/10.2337/db06-0302>
 30. Chen K, Fu C, Chen C, Liu L, Ren H, Han Y, et al. Role of GRK4 in the regulation of arterial AT1 receptor in hypertension. *Hypertension.* 2014;63(2):289–96. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01766>
 31. Qingkai Y, Changqing Y. GRK4 variant influences the antihypertensive effect and target organ protection of losartan. *Int J Clin Exp Med.* 2019;12(11):12854–60.
 32. Du B, Jia X, Tian W, Yan X, Wang N, Cai D, et al. Associations of SUCNR1, GRK4, CAMK1D gene polymorphisms and the susceptibility of type 2 diabetes mellitus and essential hypertension in a northern Chinese Han population. *Chinese Han population. J Diabetes Complications.* 2021;35(1):107752. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107752>
 33. Avemaria F, Carrera P, Lapolla A, Sartore G, Chillelli NC, Paleari R, et al. Possible role of fructosamine 3-kinase genotyping for the management of diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(9):1315–20. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0207>
 34. Alderawi A, Caramori G, Baker EH, Hitchings AW, Rahman I, Rossios C, et al. FN3K expression in COPD: A potential comorbidity factor for cardiovascular disease. *BMJ open respiratory research.* 2020;7(1):e000714. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000714>
 35. Szwergold BS. Fructosamine-6-phosphates are deglycated by phosphorylation to fructosamine-3,6-bisphosphates catalyzed by fructosamine-3-kinase (FN3K) and/or fructosamine-3-kinase-related-protein (FN3KRP). *Med Hypotheses.* 2007;68(1):37–45. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.06.030>
 36. Viscarra JA, Wang Y, Nguyen HP, Choi YG, Sul HS. Histone demethylase JMJD1C is phosphorylated by mTOR to activate de novo lipogenesis. *Nat Commun.* 2020;11(1):796. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14617-1>
 37. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(11):1288–99. <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>
 38. Lempiäinen JK, Niskanen EA, Vuoti KM, Lampinen RE, Göös H, Varjosalo M, Palvimäki JJ. Agonist-specific protein interactomes of glucocorticoid and androgen receptor as revealed by proximity mapping. *Mol Cell Proteomics.* 2017;16(8):1462–74. <https://doi.org/10.1074/mcp.M117.067488>
 39. Regard JB, Scheek S, Borbiv T, Lanahan AA, Schneider A, Demetriades AM, et al. Verge: A novel vascular early response gene. *J Neurosci.* 2004;24(16):4092–103. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4252-03.2004>
 40. Watcharanurak P, Mutirangura A, Aksornkitti V, Bhummaphan N, Puttipanyalears C. The high FKBP1A expression in WBCs as a potential screening biomarker for pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2024;14(1):7888. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58324-z>
 41. Piccio L, Vermi W, Boles KS, Fuchs A, Strader CA, Facchetti F, et al. Adhesion of human T cells to antigen-presenting cells through SIRPbeta2-CD47 interaction costimulates T-cell proliferation. *Blood.* 2005;105(6):2421–27. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2823>
 42. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet.* 2010;42(2):105–16. <https://doi.org/10.1038/ng.520>
 43. Wang R, Xu D, Liu R, Zhao L, Hu L, Wu P. Microsatellite and single nucleotide polymorphisms in the insulin-like growth factor 1 promoter with insulin sensitivity and insulin secretion. *Med Sci Monit.* 2017;23:3722–36. <https://doi.org/10.12659/msm.902956>
 44. Almgren P, Lindqvist A, Krus U, Hakaste L, Ottosson-Laakso E, Asplund O, et al. Genetic determinants of circulating GIP and GLP-1 concentrations. *JCI Insight.* 2017;2(21):e93306. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93306>
 45. Jonsson A, Ladenwall C, Ahluwalia TS, Kravic J, Krus U, Taneera J, et al. Effects of common genetic variants associated with type 2 diabetes and glycemic traits on α - and β -cell function and insulin action in humans. *Diabetes.* 2013;62(8):2978–83. <https://doi.org/10.2337/db12-1627>

Рукопись получена 20.02.2026. Рецензия получена 13.04.2026. Принята к публикации 25.05.2026.

Received: 20.02.2026. Revision Received: 13.04.2026. Accepted: 25.05.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Титова В.В. — обзор литературы, написание текста, перевод на английский язык, редактирование текста.

Демидова Т.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Балхиярова Ж.Р. — статистическая обработка материала.

Тимашева Я.Р. — анализ материала.

Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и формировании заключительной версии статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Victoria V. Titova — literature review, writing the text, collection and processing of material, translation into English.

Tatiana Yu. Demidova — study concept and design, writing the text, collection and processing of material, editing the text, approval of the final version of the article.

Yanina R. Timasheva — analysis of material.

Zhanna R. Balkhiyarova — statistical processing of material.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Титова Виктория Викторовна ✉ — ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

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

Балхиярова Жанна Радиковна — научный сотрудник, ассистент. ORCID: 0000-0003-3553-7126; eLibrary SPIN: 3176-3244; e-mail: jane125@yandex.ru

Тимашева Янина Римовна — старший научный сотрудник, доцент кафедры. ORCID: 0000-0002-9918-6962; eLibrary SPIN: 9962-8494; e-mail: ianina_t@mail.ru

AUTHORS INFO

Victoria V. Titova ✉ — assistant at the Department of endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovitynova St., Moscow, 117997, Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

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

Zhanna R. Balkhiyarova — research fellow, assistant. ORCID: 0000-0003-3553-7126; eLibrary SPIN: 3176-3244; e-mail: jane125@yandex.ru

Yanina R. Timasheva — senior scientist, associate professor. ORCID: 0000-0002-9918-6962; eLibrary SPIN: 9962-8494; e-mail: ianina_t@mail.ru



© Зими́на М.В., Дора С.В., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Лозова́я Т.А., Баранов В.Л.,
Дворецкая В.В., Ермолинская Т.С., 2026



Модель прогноза увеличения эпикардимальной жировой ткани у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

Зими́на М.В.^{1✉}, Дора С.В.¹, Халимов Ю.Ш.¹, Волкова А.Р.¹, Лозова́я Т.А.¹,
Баранов В.Л.², Дворецкая В.В.¹, Ермолинская Т.С.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования – комплексная оценка сердечно-сосудистых факторов риска у женщин с ПНЯ с анализом толщины ЭЖТ и выявлением факторов, связанных с ее увеличением $\geq 5,1$ мм. **Материалы и методы.** В одномоментное исследование были включены 109 женщин. Участницы были разделены на три группы: 1-я группа ($n = 48$) – женщины с регулярным менструальным циклом и уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в пределах референсных значений (контрольная группа); 2-я группа ($n = 38$) – женщины с аменореей продолжительностью от 3 до 12 мес. и повышением уровня ФСГ >25 МЕ/л (подтвержденным двукратно с интервалом 4 нед.); 3-я группа ($n = 23$) – женщины с аменореей более года и повышением уровня ФСГ >25 МЕ/л. Проводились антропометрия, оценка липидного и углеводного обмена, HOMA-IR, артериального давления, УЗИ брахиоцефальных артерий и эхокардиография для измерения ЭЖТ. Порог ЭЖТ $\geq 5,1$ мм был установлен по ROC-анализу; для стратификации риска построена модель логистической регрессии. **Результаты.** У пациенток с ПНЯ и вторичной аменореей более 12 мес. и стойким повышением ФСГ отмечались более высокие уровни глюкозы, инсулина, HOMA-IR, общего холестерина и ЛПНП, сниженные значения ЛПВП и более высокая частота нарушений углеводного обмена. Распространенность артериальной гипертензии достигала 47,8% у женщин с вторичной аменореей более 12 мес. и стойким повышением ФСГ. Атеросклеротических бляшек обнаружено не было. Толщина ЭЖТ возрастала от 4,3 (контроль) до 5,7 (ПНЯ) и 6,0 мм (женщины с вторичной аменореей более 12 мес. и стойким повышением ФСГ). ЭЖТ тесно коррелировала с липидными показателями и обратно – с уровнем эстрогенов. Частота ЭЖТ $\geq 5,1$ мм составила 7,4, 52,2 и 100% соответственно. Независимыми предикторами увеличенной ЭЖТ оказались уровень общего холестерина и курение; модель была статистически значимой ($p < 0,001$, псевдо- R^2 67,6%). **Заключение.** Женщины с ПНЯ, аменореей более 12 мес. и стойким повышением ФСГ имеют выражено неблагоприятный кардиометаболический профиль и значительное увеличение ЭЖТ, что указывает на выраженность у них дефицита эстрогенов. Благодаря доступности оценки ЭЖТ этот параметр может рассматриваться как индикатор сердечно-сосудистого риска. Модель прогнозирования ЭЖТ $\geq 5,1$ мм, основанная на уровне общего холестерина и статусе курения, позволяет проводить индивидуализированную стратификацию риска.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, эпикардимальная жировая ткань, преждевременная менопауза

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Зими́на М.В., Дора С.В., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Лозова́я Т.А., Баранов В.Л., Дворецкая В.В., Ермолинская Т.С. Модель прогноза увеличения эпикардимальной жировой ткани у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):17–23.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-01>



A model for predicting increased epicardial adipose tissue in women with premature ovarian insufficiency

Margarita V. Zimina^{1✉}, Svetlana V. Dora¹, Yuri Sh. Khalimov¹, Anna R. Volkova¹,
Tatiana A. Lozovaya¹, Vitaly L. Baranov², Vasilisa V. Dvoretzskaya¹, Tatiana S. Ermolinskaya¹

¹Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Aim of the study. To comprehensively assess cardiovascular risk factors in women with premature ovarian insufficiency (POI) by analyzing EAT thickness and identifying factors associated with its increase (≥ 5.1 mm). **Materials and methods.** This cross-sectional study included 109 women. Participants were divided into three groups: Group 1 ($n = 48$) – women with a regular menstrual cycle and follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol levels within reference ranges (control group); Group 2 ($n = 38$) – women with amenorrhea lasting 3 to 12 months and elevated FSH levels >25 IU/L (confirmed once or twice with a 4-week interval); Group 3 ($n = 23$) – women with amenorrhea for more than one year and elevated FSH levels >25 IU/L. Assessments included anthropometry, evaluation of lipid and carbohydrate metabolism, HOMA-IR, 24-hour blood pressure monitoring, ultrasound of the brachiocephalic arteries, and echocardiography for EAT measurement. The EAT threshold of ≥ 5.1 mm was determined by ROC analysis; a logistic regression model was built for risk stratification.

Results. Patients with POI, secondary amenorrhea for more than 12 months, and persistently elevated FSH had higher levels of glucose, insulin, HOMA-IR, total cholesterol (TC), and LDL, lower HDL, and a higher frequency of carbohydrate metabolism disorders. The prevalence of arterial hypertension reached 47.8% in women with secondary amenorrhea for more than 12 months and persistently elevated FSH. No atherosclerotic plaques were detected. EAT thickness increased from 4.3 mm (control) to 5.7 mm (POI) and 6.0 mm (women with secondary amenorrhea >12 months and persistently elevated FSH). EAT closely correlated with lipid parameters and inversely with estrogen levels. The frequency of EAT ≥ 5.1 mm was 7.4, 52.2, and 100%, respectively. Independent predictors of increased EAT were TC level and smoking; the model was statistically significant ($p < 0.001$, pseudo- R^2 67.6%). **Conclusion.** Women with POI, amenorrhea for more than 12 months, and persistently elevated FSH have a significantly unfavorable cardiometabolic profile and a marked increase in EAT, which reflects the degree of estrogen deficiency and can serve as an accessible risk marker. The predictive model for EAT ≥ 5.1 mm, based on total cholesterol level and smoking status, allows for individualized risk stratification.

Key words: premature ovarian insufficiency, epicardial adipose tissue, premature menopause

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Zimina MV, Dora SV, Khalimov YuSh, Volkova AR, Lozovaya TA, Baranov VL, Dvoretzkaya VV, Ermolinskaya TS. A model for predicting increased epicardial adipose tissue in women with premature ovarian insufficiency. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):17–23. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-01>

Введение

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — патологическое состояние, характеризующееся прекращением функции яичников у женщин в возрасте до 40 лет. ПНЯ сопровождается выраженным снижением продукции эстрогенов, что ведет не только к утрате репродуктивной функции, но и к развитию широкого спектра метаболических нарушений [1]. По данным эпидемиологических исследований, ПНЯ встречается у 1,1–3,7% женщин детородного возраста, а клинические проявления этого состояния выходят далеко за рамки репродуктивной сферы, оказывая влияние на качество жизни, костно-мышечное здоровье и сердечно-сосудистую систему [2].

Известно, что эстрогены играют ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, липидного обмена и углеводного метаболизма, а также обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Их дефицит ускоряет развитие эндотелиальной дисфункции, способствует атерогенезу и повышает риск артериальной гипертензии (АГ), метаболического синдрома и ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. С учетом данных современных исследований, ПНЯ признается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Метаанализ 2019 г., включивший данные 301 438 женщин, показал, что ПНЯ ассоциирована с повышением риска нефатальных сердечно-сосудистых событий на 55% (отношение рисков (ОР) 1,55) [4]. Эти выводы подтверждаются данными Биобанка Великобритании, согласно которым менопауза до 40 лет повышает вероятность ССЗ на 36% (ОР 1,36) после учета традиционных факторов риска [5].

В связи с тем что традиционные шкалы не адаптированы для оценки сердечно-сосудистого риска у женщин до 40 лет с ПНЯ, в настоящее время наблюдается увеличение числа исследований, направленных на поиск новых маркеров кардиометаболического риска, которые могли бы повысить точность прогнозирования у таких женщин [6]. Одним из таких показателей служит толщина эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) — висцерального жирового депо, локализованного между миокардом и висцеральным листком перикарда. ЭЖТ

способна секретировать адипокины, цитокины и провоспалительные медиаторы, усиливающие процессы атерогенеза и ремоделирования миокарда [7]. Увеличение толщины ЭЖТ ассоциировано с возрастанием кардиометаболического риска: развитием и прогрессированием атеросклероза коронарных артерий, нарушением функции миокарда и повышенной частотой сердечно-сосудистых событий [8].

Толщина ЭЖТ более 5 мм по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) считается маркером повышенного кардиометаболического риска, однако эта связь нелинейна и зависит от конкретного заболевания. Диагностическая ценность данного порога заключается в интегральной оценке риска совместно с другими факторами [9].

Таким образом, оценка ЭЖТ у женщин с ПНЯ может иметь важное значение как дополнительный инструмент стратификации риска, позволяющий выявить субклинические признаки кардиометаболических нарушений.

Цель исследования

Комплексная оценка сердечно-сосудистых факторов риска у женщин с ПНЯ, включая анализ толщины ЭЖТ, в сравнении с контрольной группой и изучение дополнительных факторов, приводящих к увеличению ЭЖТ $\geq 5,1$ мм.

Материал и методы

Одномоментное поперечное исследование проведено на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова). Набор пациентов происходил с 2022 по 2025 г. на базе клиники факультетской терапии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. В исследование были включены 109 женщин в возрасте от 29 до 40 лет (средний возраст 38,0 [37,0–39,0] года), подписавших информированное согласие на участие. Участницы были разделены на три группы в зависимости от клинико-лабораторных характеристик: 1-я (контрольная) группа ($n = 48$) — женщины с регулярным менструальным циклом и уровнями фолликулости-

мулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в пределах референсных значений; 2-я группа ($n = 38$) — женщины с аменореей продолжительностью от 3 до 12 мес. и повышением уровня ФСГ >25 МЕ/л (подтвержденным однократно или двукратно с интервалом 4 нед.); 3-я группа ($n = 23$) — женщины с аменореей более года и повышением уровня ФСГ >25 МЕ/л.

Критерии не включения: прием комбинированных оральных контрацептивов в течение последних 6 мес., заместительная гормональная терапия, синдром поликистозных яичников, хирургическая менопауза, опухолевые образования яичников, химио- или лучевая терапия в анамнезе, беременность, тяжелая соматическая патология.

Сбор данных включал анкетирование (возраст менархе, статус курения, сопутствующая терапия, семейный анамнез), антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии) с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$. Окружность талии измерялась на уровне пупка, между верхним краем подвздошной кости и нижним краем реберной дуги.

Уровни ФСГ и эстрадиола определялись двукратно с интервалом не менее 4 нед. У женщин с регулярным циклом забор крови выполнялся на 3–5-й день. Референсные значения для ФСГ составляли 3,512,5 мМЕ/мл в фолликулиновую фазу и 25,8–114 мМЕ/л в менопаузу, для эстрадиола — 12,4–233 пг/мл в фолликулиновую фазу и <138 пг/мл в менопаузу. Дополнительно определялись биохимические показатели: глюкоза (4,1–6,1 ммоль/л), инсулин (2,6–24,9 мкМЕ/мл), триглицериды (ТГ $<1,7$ ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП $<3,0$ ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП $>1,2$ ммоль/л), общий холестерин (ОХС $<5,2$ ммоль/л). Для оценки инсулинорезистентности рассчитывался индекс НОМА-IR по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд./мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Значение НОМА-IR $>2,77$ расценивалось как наличие инсулинорезистентности. Артериальное давление (АД) измерялось сфигмоманометром в течение 5 дней трижды в день с последующим расчетом среднего значения. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий проводилось на ультразвуковом аппарате GE Vivid 7 (датчик линейный 12L с частотой 6–13 МГц). Исследование выполняли в положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой. Оценивалось состояние общих сонных (ОСА), внутренних сонных (ВСА) с двух сторон. Протокол исследования включал оценку комплекса интима-медиа (КИМ) в дистальном отделе ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации, а также сканирование в В-режиме и цветном доплеровском режиме (ЦДК) для выявления атеросклеротических бляшек и оценки характеристик кровотока. Толщину эпикардального жира определяли методом стандартной двумерной ЭхоКГ на аппарате VIVID E90 в трех сердечных циклах с последующим вычислением среднего значения.

Клинически значимым порогом увеличения ЭЖТ в данном исследовании было определено значение $\geq 5,1$ мм. Этот порог установлен с помощью ROC-анализа прогностической модели. Точка отсечения для вероятности модели выбрана на уровне $P = 0,499$, соответствующем максимальному индексу Юдена, что обеспечивает оптимальный баланс чувствительности (90,0%) и специфичности (87,5%). Для прогнозирования вероятности наличия ЭЖТ $\geq 5,1$ мм была разработана модель бинарной логистической регрессии. В качестве предикторов в модель были включены следующие независимые переменные — уровень ОХС и статус курения. Общее число наблюдений в анализе составило $n = 39$. Статистическая значимость модели оценивалась с помощью критерия отношения правдоподобия, а адекватность модели — с помощью псевдо- R^2 Найджелкерка.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы StatTech v.4.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения количественных данных оценивалась посредством критерия Шапиро — Уилка ($n < 50$) или Колмогорова — Смирнова ($n > 50$). При нормальном распределении показатели описывались как среднее (М) и стандартное отклонение (SD) с 95% доверительным интервалом (ДИ), при ненормальном — как медиана (Me) и квартили (Q1–Q3). Категориальные данные приводились в абсолютных значениях (n) и процентах (%).

Сравнение ≥ 3 групп при нормальном распределении выполнялось путем однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Геймса — Хауэлла (при неравных дисперсиях). При ненормальном распределении использовался критерий Краскела — Уоллиса с апостериорным тестом Данна (поправка Холма). Для анализа многопольных таблиц сопряженности применялся χ^2 Пирсона.

Корреляцию оценивали коэффициентом Пирсона (при нормальном распределении) или Спирмена (при ненормальном). Прогностическую модель строили методом линейной регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода использовался 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 представленных группах исследованных женщин не было выявлено статистически значимых различий по возрасту наступления менархе и статусу курения. В то же время среди женщин с вторичной аменореей более 12 мес. и стойким повышением ФСГ достовер-

но чаще отмечалась отягощенная наследственность по ранней менопаузе – 82,4% ($p < 0,05$), что указывает на возможный генетический вклад в развитие этой патологии. Средний возраст для всех включенных пациенток составил 38,0 года [37,0–39,0]. При сравнении групп статистически значимых различий по ИМТ (медиана 24,60 [23,03 – 27,77] кг/м²) и статусу курения обнаружено не было ($p > 0,05$).

Далее были проанализированы клинико-лабораторные и инструментальные показатели в сравниваемых группах (табл. 1).

При сравнительном анализе установлено, что у женщин 2-й группы (ПНЯ) и 3-й группы (вторичная аменорея более 12 мес. и стойкое повышение ФСГ) наблюдаются достоверно более высокие показатели гликемии натощак, уровня инсулина, индекса НОМА-IR и ОХС, а также снижение концентрации ЛПВП по сравнению с контрольной группой. Обращает на себя внимание, что во 2-й и 3-й группах, несмотря

на нормальные показатели ИМТ и окружности талии, отмечалось статистически значимое увеличение частоты нарушений гликемии натощак

Далее были проанализированы показатели АД, распространенность АГ, доля пациенток, получающих антигипертензивную терапию среди пациенток с эстрогендефицитом и среди женщин контрольной группы. Согласно полученным данным, во 2-й и 3-й группах имело место достоверное повышение как систолического, так и диастолического АД по сравнению с контролем. Частота АГ возрастала пропорционально продолжительности эстрогендефицита, что отражает нарастающий сердечно-сосудистый риск у данной категории пациенток. В то же время доля женщин, получающих антигипертензивную терапию, между группами статистически значимо не различалась, что указывает на недостаточную степень коррекции АД в популяции женщин с ПНЯ.

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-лабораторных, инструментальных показателей у женщин с преждевременной недостаточностью яичников, вторичной аменореей более 12 мес. и стойким повышением фолликулостимулирующего гормона и женщин контрольной группы

Table 1. Comparative analysis of clinical, laboratory, and instrumental parameters in women with premature ovarian insufficiency, secondary amenorrhea of more than 12 months and persistently elevated follicle-stimulating hormone, and women in the control group

Показатель	1-я группа (n = 48)	2-я группа (n = 38)	3-я группа (n = 23)	Значимость различий
Глюкоза венозной крови (ммоль/л), Ме [Q1–Q3]	5,00 [4,56–5,10]	5,70 [5,20–5,96]	5,90 [5,60–6,10]	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
Инсулин (мкМЕ/мл), Ме [Q1–Q3]	10,80 [10,10–15,49]	17,05 [15,12–26,12]	18,70 [17,20–22,07]	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
Индекс НОМА-IR, Ме [Q1–Q3]	2,45 [2,22–3,71]	4,67 [3,35–6,65]	4,94 [4,50–5,98]	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
Нарушенная гликемия натощак, n (%)	0,0 (0,0%)	8 (20,0%)	10 (43,8)	$p_{1-2} = 0,015$; $p_{1-3} < 0,001$
ИМТ (кг/м ²), M ± SD	23,69 ± 1,75	24,95 ± 2,5	24,87 ± 1,79	$p_{1-2} = 0,048$
Окружность талии (см), Ме [Q1–Q3]	72 [71–78]	80 [78–86]	78 [72–84]	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,006$
ОХС (ммоль/л), Ме [Q1–Q3]	5,10 [4,38–5,20]	5,90 [5,20–6,30]	6,75 [5,98–7,58]	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,018$
ЛПВП (ммоль/л), Ме [Q1–Q3]	1,47 [1,40–1,60]	1,22 [1,20–1,30]	1,23 [1,18–1,32]	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
ЛПНП (ммоль/л), Ме [Q1–Q3]	2,10 [2,00–2,30]	3,75 [2,18–4,03]	3,90 [3,30–4,15]	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
САД (мм рт. ст.), Ме [Q1–Q3]	123,00 [120,00–131,50]	132,00 [125,00–139,00]	140,00 [138,00–142,00]	$p_{1-2} = 0,015$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,011$
ДАД, (мм рт. ст.), Ме [Q1–Q3]	80,00 [80,00–82,00]	82,00 [80,00–85,00]	85,00 [82,00–88,00]	$p_{1-2} = 0,019$; $p_{1-3} < 0,001$
Частота артериальной гипертензии, n (%)	5 (10,5%)	8 (22,2%)	11 (47,8%)	$p_{1-3} = 0,003$
Доля женщин на антигипертензивной терапии, n (%)	1 (2,1%)	1 (2,6%)	0,0 (0,0%)	$p = 0,748$
Толщина ЭЖТ (мм), Ме [Q1–Q3]	4,3 [3,5–4,7]	5,7 [5,1–6,3]	6,0 [5,6–6,5]	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$

Примечание: ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань.

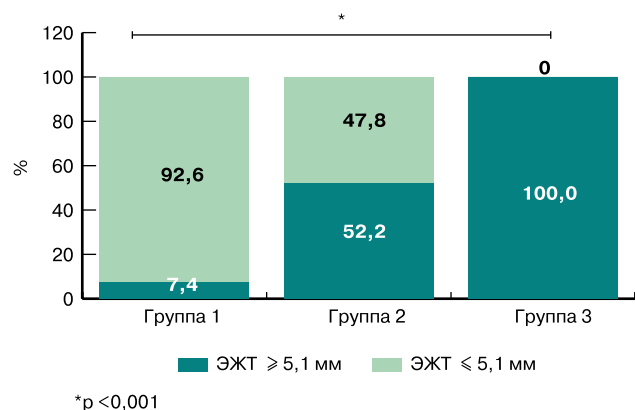


Рисунок 1. Частота встречаемости увеличения эпикардиальной жировой ткани (≥5,1 мм) в зависимости от эстрогенного статуса пациенток

Figure 1. Frequency of epicardial adipose tissue enlargement (≥5.1 mm) depending on the estrogen status of patients

Примечание: ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

При дополнительной оценке признаков атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий их наличие не было зафиксировано ни в одной из исследуемых групп.

В связи с этим представляет интерес изучение параметров жировой ткани, в частности ЭЖТ, которая в последние годы рассматривается как один из маркеров сердечно-сосудистого риска. В рамках настоящего исследования была проведена оценка толщины ЭЖТ и ее взаимосвязи с клинико-лабораторными характеристиками в исследуемых группах.

При ЭхоКГ в парастернальной позиции по длинной оси в систолу средняя толщина ЭЖТ у женщин контрольной группы составила 4,3 (3,5–4,7) мм. В группах с эстрогенодефицитом аналогичные значения были достоверно выше: 5,7 (5,1–6,3) мм во 2-й группе и 6,0 (5,6–6,5) мм в 3-й группе (p < 0,001).

Также нами обнаружена положительная корреляция между толщиной ЭЖТ и уровнем ОХС (r = 0,756), ЛПНП (r = 0,734), триглицеридов (r = 0,564) и обратная – с уровнем эстрогенов (r = -0,821) (p < 0,001).

Таким образом, ЭЖТ, служащая интегральным маркером кардиометаболического риска, существенно увеличена у женщин с эстрогенодефицитом по сравнению с контрольной группой. Установлена ее тесная взаимосвязь с неблагоприятными изменениями липидного профиля и снижением уровня эстрогенов.

Как видно из рисунка 1, распространенность ЭЖТ ≥5,1 мм достоверно различалась между группами. В группе контроля данный показатель был зарегистрирован у 2 из 27 (7,4%) пациенток. У женщин с эстрогенодефицитом (1-я и 2-я группы) доля лиц с ЭЖТ ≥5,1 мм была статистически значимо выше и составляла 12 из 23 (52,2%) и 17 из 17 (100%) соответственно (p < 0,001 по сравнению с контролем).

Попарные сравнения между группами также показали высокую статистическую значимость различий (p < 0,001 для всех сравнений), что свидетельствует

о выраженном градиенте увеличения распространенности ЭЖТ ≥5,1 мм в зависимости от тяжести и продолжительности эстрогенного дефицита. Наиболее выраженная неблагоприятная картина наблюдается у пациенток с преждевременной менопаузой, что требует дальнейшего углубленного изучения на расширенной выборке для подтверждения полученных результатов. ЭЖТ выступает объективным маркером висцерального ожирения и связанных метаболических нарушений, что позволяет более точно оценить кардио-метаболический статус.

С целью стратификации риска у пациенток 2-й и 3-й группы была разработана прогностическая модель на основе бинарной логистической регрессии, позволяющая количественно оценить вероятность наличия ЭЖТ ≥5,1 мм. В качестве предикторов были рассмотрены все доступные факторы риска, однако после проведения анализа в итоговую модель вошли только уровень ОХС и статус курения. Методом бинарной логистической регрессии на выборке из 39 наблюдений было получено следующее статистически значимое (p < 0,001) уравнение:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -20,763 + 3,337 \text{ ОХС} + 2,659 \text{ курение},$$

где P – оценка вероятности ЭЖТ ≥5,1 мм, z – значение логистической функции, ОХС – общий холестерин, курение – факт курения, e – z – экспонента отрицательного 'z'; курение: 0 – пациент не курит, 1 – пациент курит.

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений является статистически значимой (p < 0,001). Псевдо-R² Найджелкера составил 67,6%.

Согласно модели, повышение уровня ОХС на 1 ммоль/л было ассоциировано с увеличением шансов наличия ЭЖТ ≥5,1 мм в 28,1 раза (отношение шансов (ОШ) 28,1). Наличие статуса курения у пациента также являлось значимым предиктором, увеличивая шансы достижения данного порога толщины ЭЖТ в 14,3 раза (ОШ 14,3) (рис. 2).

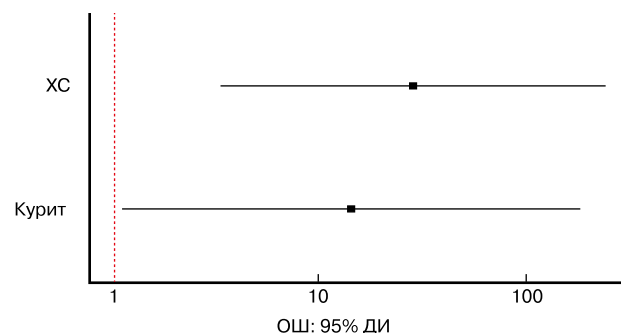


Рисунок 2. Отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ) для предикторов, ассоциированных с наличием эпикардиальной жировой ткани ≥5,1 мм

Figure 2. Frequency of epicardial adipose tissue enlargement (≥5.1 mm) according to patients' estrogen status

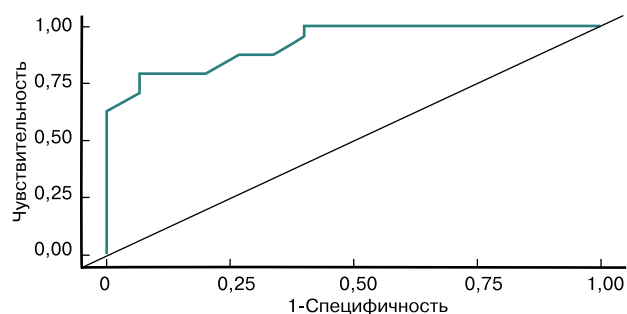


Рисунок 3. ROC-кривая прогностической модели для определения толщины эпикардиальной жировой ткани $\geq 5,1$ мм
Figure 3. ROC-curve of the predictive model for identifying epicardial adipose tissue thickness ≥ 5.1 mm

Для оценки дискриминационной способности регрессионной модели был применен ROC-анализ (рис. 3). Модель продемонстрировала превосходную прогностическую точность: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,925 (95% ДИ: 0,842–1,000; $p < 0,001$). Оптимальным порогом вероятности, определенным по индексу Юдена, было значение 0,830, при котором чувствительность модели достигла 79,2%, а специфичность — 93,3%.

Таким образом, у женщин с ПНЯ наблюдаются значимые изменения в метаболическом профиле и утолщение ЭЖТ. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейших масштабных исследований и разработки адаптированных инструментов оценки риска у женщин с ПНЯ, что позволит улучшить профилактику и раннюю коррекцию сердечно-сосудистых нарушений в этой категории пациенток.

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают, что ПНЯ сопровождается формированием выраженного кардиометаболического риска уже в молодом возрасте. Выявленные нарушения углеводного обмена — повышение уровней глюкозы, инсулина и индекса НОМА-IR при одновременном снижении уровня ЛПВП — отражают развитие инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии. Эти данные согласуются с результатами ряда крупных исследований, показавших, что эстрогенодефицит способствует снижению чувствительности к инсулину, нарушению липидного обмена и ускоренному формированию метаболического синдрома [10].

Возрастание систолического и диастолического АД, равно как и увеличенная распространенность АГ в группах ПНЯ и у женщин с вторичной аменореей более 12 мес. и стойким повышением ФСГ, соответствуют данным научной литературы, где подчеркивается связь нарушений репродуктивной функции с риском АГ и ранних кардиоваскулярных событий [11–13]. Низкая частота назначения антигипертензивной терапии, отмеченная в нашем исследовании, указывает

на недостаточную оценку риска у молодых женщин с эстрогенодефицитом и подчеркивает необходимость более активного клинического надзора.

Особое внимание привлекают изменения висцерального жирового депо, отраженные в увеличении толщины ЭЖТ. Полученные значения ЭЖТ (5,7–6,0 мм во 2-й и 3-й группах против 4,3 мм в группе контроля) демонстрируют выраженную активацию висцерального жировотложения. Эти данные полностью согласуются с результатами международных исследований, где ЭЖТ рассматривается как метаболически активный орган, участвующий в синтезе провоспалительных цитокинов, модуляции локального кровотока и формировании атеросклеротического фенотипа [14]. В контексте эстрогенодефицита рост ЭЖТ отражает усиление хронического воспаления и активацию атерогенеза, что доказывают выявленные нами сильные корреляции этого параметра с уровнями ОХС и ЛПНП ($r = 0,734–0,756$). Эти ассоциации поддерживают концепцию, согласно которой ЭЖТ является ранним интегральным маркером неблагоприятных метаболических изменений [15].

Разработанная нами прогностическая модель увеличения ЭЖТ $\geq 5,1$ мм показала высокую точность, о чем свидетельствует площадь под кривой (AUC), равная 0,925. Независимыми предикторами оказались два доступных клинических показателя — уровень ОХС и курение, увеличивающие вероятность патологически увеличенной ЭЖТ в 28,1 и 14,3 раза соответственно. Такие результаты соответствуют данным зарубежных исследований, где липидные нарушения и табакокурение определяются как ключевые детерминанты висцерального ожирения и сердечно-сосудистых осложнений. Высокая специфичность модели (93,3%) при сохранении приемлемой чувствительности (79,2%) позволяет эффективно выделять пациенток с реальным риском, что делает ее перспективным инструментом клинической практики. Несмотря на относительно небольшую выборку, полученные результаты демонстрируют устойчивые закономерности и требуют дальнейшей валидации в более крупных популяциях.

Заключение

В совокупности данные представленного исследования подтверждают необходимость раннего выявления и активного мониторинга кардиометаболических нарушений у женщин с ПНЯ. Оценка ЭЖТ, наряду с оценкой липидного спектра, углеводного обмена и АД, может стать важным компонентом индивидуализированной стратификации риска. Внедрение специализированных диагностических алгоритмов даст возможность своевременно выделять пациенток с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и проводить таргетированные профилактические мероприятия уже на ранних этапах эстрогенодефицита.

Литература/References

- Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, et al.; ESHRE, ASRM, CREWHIRL, and IMS Guideline Group on POI. Evidence-based guideline: Premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(4):hoae065. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoae065>
- Li M, Zhu Y, Wei J, Chen L, Chen S, Lai D. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2023;26(2):95–102. <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033>
- Sanchez-Garcia M, Leon-Wu K, de Miguel-Ibanez R, Lopez-Juarez N, Ramirez-Renteria C, Espinosa-Cardenas E, et al. Metabolic changes in patients with premature ovarian insufficiency: Adipose tissue focus-a narrative review. *Metabolites*. 2025;15(4):242. <https://doi.org/10.3390/metabo15040242>
- Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553–e564. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30155-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30155-0)
- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA*. 2019;322(24):2411–21. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19191>
- Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(9):593–606. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>
- Мустафина И.А., Ионин В.А., Долганов А.А., Ишметов В.Ш., Пушкарева А.Э., Ягудин Т.А. с соавт. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1S):33–39. [Mustafina IA, Ionin VA, Dolganov AA, Ishmetov VSh, Pushkareva AE, Yagudin TA, et al. The role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1S):33–39 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4872>
- Gangitano E, Barbaro G, Gnessi L, Iacobellis G, Lubrano C. Epicardial fat thickness is increased in menopausal patients in comparison with premenopausal patients with similar excess weight: A cross-sectional study. *J Transl Med*. 2025;23(1):401. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06335-3>
- Khanna S, Mann G, Vasanthakumar S, Arnott C, Nerlekar N. From cushion to culprit: The role of epicardial adipose tissue in cardiovascular disease. *Heart Lung Circ*. 2025;34(10):1006–20. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2025.07.010>
- Anagnostis P, Christou K, Artzouchaitzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):41–50. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0602>
- Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, Daan NMP, Roeters van Lennep JE, Appelman Y, et al.; CREW Consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229576>
- Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. Сердечно-сосудистый риск и возможности его коррекции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018;12(4):37–46. [Pozdnyakova AA, Marchenko LA, Runikhina NK. Cardiovascular risk and the possibility of its correction in women with premature ovarian insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* = Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2018;12(4):37–46 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.4.037-046>
- Lee GB, Nam GE, Kim W, Han B, Cho KH, Kim SM, et al. Association between premature menopause and cardiovascular diseases and all-cause mortality in Korean women. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(22):e030117. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030117>
- Bogdanski A, Niziolek P, Kopec S, Moszak M. Epicardial adipose tissue: A precise biomarker for cardiovascular risk, metabolic diseases, and target for therapeutic interventions. *Cardiol Rev*. 2026;34(2):97–106. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000670>
- Calcaterra G, Varghese RT, Baroni M, Capucci A, Angeli F, Iacobellis G, Verdecchia P. Earlier prediction of cardiovascular risk with epicardial fat assessment. *Eur J Intern Med*. 2026;143:106481. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106481>

Рукопись получена 10.12.2025. Рецензия получена 24.01.2026. Принята к публикации 01.04.2026.

Received: 10.12.2025. Revision Received: 24.01.2026. Accepted: 01.04.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.В. Зимина — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, статистический анализ, написание первоначального текста рукописи.

С.В. Дора — концепция и дизайн исследования, критический пересмотр и редактирование текста.

Ю.Ш. Халимов — критический пересмотр и редактирование текста, координация исследования, общее руководство.

А.Р. Волкова — критический пересмотр и редактирование текста, координация исследования.

Т.А. Лозовая, В.В. Дворецкая, Т.С. Ермолинская — сбор и обработка данных.

В.Л. Баранов — статистический анализ.

Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и формировании заключительной версии статьи.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Margarita V. Zimina — study conception and design, data collection and processing, statistical analysis, drafting the initial manuscript.

Svetlana V. Dora — study conception and design, critical revision and editing of the text.

Yuri Sh. Khalimov — critical revision and editing of the text, study coordination and overall supervision.

Anna R. Volkova — critical revision and editing of the text, study coordination.

Tatiana A. Lozovaya, Vasilisa V. Dvoretzskaya, Tatiana S. Ermolinskaya — data collection and processing.

Vitaly L. Baranov — statistical analysis.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зимина Маргарита Викторовна ✉ — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ORCID: 0009-0006-5004-2825; e-mail: rita.zimina.1997@mail.ru

Дора Светлана Владимировна — д.м.н., профессор. ORCID: 0000-0002-8249-6075; eLIBRARY SPIN: 9845-0065; e-mail: doras2001@mail.ru

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

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

Лозовая Татьяна Александровна — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики. ORCID: 0009-0004-6589-5754; eLIBRARY SPIN: 2592-8347; e-mail: lozota@inbox.ru

Баранов Виталий Леонидович — д.м.н., профессор. ORCID: 0000-0001-7826-7184; e-mail: bvl60@yandex.ru

Дворецкая Василиса Викторовна — студент. ORCID: 0009-0002-6513-0570; e-mail: vasilisadv@mail.ru

Ермолинская Татьяна Сергеевна — студент. ORCID: 0009-0009-4464-5912; e-mail: tatavan02@gmail.com

AUTHORS INFO

Margarita V. Zimina ✉ — postgraduate student, Department of therapy with a course in endocrinology, cardiology with clinic named after academician G.F. Lang, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Address: 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia. ORCID: 0009-0006-5004-2825; e-mail: rita.zimina.1997@mail.ru

Svetlana V. Dora — Dr. Sci. (Med.), professor. ORCID: 0000-0002-8249-6075; eLIBRARY SPIN: 9845-0065; e-mail: doras2001@mail.ru

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

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

Tatiana A. Lozovaya — C. Sci. (Med.), ultrasound diagnostic doctor. ORCID: 0009-0004-6589-5754; eLIBRARY SPIN: 2592-8347; e-mail: lozota@inbox.ru

Vitaly L. Baranov — Dr. Sci. (Med.), professor. ORCID: 0000-0001-7826-7184; e-mail: bvl60@yandex.ru

Vasilisa V. Dvoretzskaya — student. ORCID: 0009-0002-6513-0570; e-mail: vasilisadv@mail.ru

Tatiana S. Ermolinskaya — student. ORCID: 0009-0009-4464-5912; e-mail: tatavan02@gmail.com



© Сарычева К.М., Модестова А.В., Никитин И.Г., 2026

Канаглифлозин в лечении неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа



Сарычева К.М., Модестова А.В., Никитин И.Г.✉

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

Цель исследования – оценить влияние канаглифлозина на показатели углеводного обмена и функцию печени в течение 6 мес. терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и подтвержденной неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), а также сравнить эффективность терапии канаглифлозином 100 мг с терапией ингибитором дипептидилпептидазы-4 ситаглиптином в вышеуказанной когорте пациентов. **Материалы и методы.** В исследование были включены 69 пациентов с СД2 и НАЖБП в возрасте 49–69 лет; критериями не включения служили хронические болезни печени других этиологий. Участники были рандомизированно распределены на две группы: группа G1 получала канаглифлозин 100 мг ($n = 37$), G2 – ситаглиптин 50 мг ($n = 32$). Проводилась оценка индекса массы тела (ИМТ), уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы до начала терапии, через 3 и 6 мес. Фиксировались нежелательные явления и субъективная переносимость. Для статистического анализа применялись тесты Манна–Уитни и Вилкоксона ($p < 0,05$). **Результаты.** Среднее значение возраста в группе G1 составило $55,9 \pm 9,6$, в группе G2 – $54,9 \pm 9,2$ года. Исходные значения АЛТ в группе G1 были $84,4 \pm 12,8$ ммоль/л, АСТ – $56,4 \pm 15,3$ ммоль/л, ГГТП – $116,7 \pm 11,9$ ммоль/л, в группе G2 – $88,4 \pm 10,1$ ммоль/л, $62,3 \pm 14,3$ ммоль/л и $120,3 \pm 16,1$ ммоль/л соответственно. Через 3 мес. в группе G1 отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) АЛТ (до $61,7 \pm 8,3$ ммоль/л) и ГГТП (до $81,4 \pm 11,5$ ммоль/л), отсутствовавшее в группе ситаглиптина. Через 6 мес. у пациентов G1 дополнительно значимо снизились ($p < 0,05$) уровни АЛТ (до $46,5 \pm 7,1$ ммоль/л) и ГГТП (до $58,4 \pm 8,3$ ммоль/л), в то время как в G2 аналогичная динамика наблюдалась только в отношении ГГТП. Межгрупповой анализ позволил установить более выраженное и быстрое улучшение трансаминаз и ГГТП у пациентов, получавших канаглифлозин. Показатели углеводного обмена в группах значимо не различались при краткосрочном наблюдении, хотя и отмечалась тенденция к их улучшению. **Заключение.** Терапия канаглифлозином 100 мг у пациентов с СД2 и НАЖБП способствует более быстрому и выраженному снижению печеночных ферментов по сравнению с ситаглиптином, что может свидетельствовать о потенциальных гепатопротективных свойствах препарата в этой когорте больных.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, канаглифлозин, трансаминазы

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Сарычева К.М., Модестова А.В., Никитин И.Г. Канаглифлозин в лечении неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):24–30. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-02>



Canagliflozin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Kseniia M. Sarycheva, Anna V. Modestova, Igor G. Nikitin ✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim of the study. To evaluate the effects of canagliflozin on glucose metabolism parameters and liver function over a 6-month treatment period in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and confirmed non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Additionally, to compare the efficacy of 100 mg canagliflozin therapy with that of a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, sitagliptin, in this patient group. **Materials and methods.** The study included 69 patients aged 49–69 years with T2DM and NAFLD; patients with other chronic liver diseases were excluded. Participants were randomized into two groups: G1 received 100 mg canagliflozin ($n=37$), and G2 received 50 mg sitagliptin ($n=32$). Body mass index (BMI), levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), glycated hemoglobin (HbA1c), and fasting glucose were measured at baseline, and then after 3 and 6 months. Adverse events and subjective tolerability were recorded. **Results.** The average age was 55.9 ± 9.6 years in G1 and 54.9 ± 9.2 years in G2. Baseline levels of ALT, AST, and GGT were comparable: in G1 – ALT 84.4 ± 12.8 U/L, AST 56.4 ± 15.3 U/L, GGT 116.7 ± 11.9 U/L; in G2 – ALT 88.4 ± 10.1 U/L, AST 62.3 ± 14.3 U/L, GGT 120.3 ± 16.1 U/L. After 3 months, G1 showed significant reductions in ALT (61.7 ± 8.3 U/L) and GGT (81.4 ± 11.5 U/L), $p < 0.05$, which were not observed in G2. After 6 months, G1 patients experienced further significant declines in ALT (46.5 ± 7.1 U/L) and GGT (58.4 ± 8.3 U/L), $p < 0.05$, while in G2, only GGT levels decreased significantly. Intergroup analysis revealed a more pronounced and quicker improvement in liver enzymes in the canagliflozin group. Parameters of glucose metabolism did not differ significantly in the short term, although a positive trend was noted. **Conclusion.** Treatment with 100 mg canagliflozin in patients with T2DM and NAFLD promotes more rapid and significant reductions in liver enzymes compared to sitagliptin, suggesting potential hepatoprotective effects of the drug in this patient cohort.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, canagliflozin, type 2 diabetes mellitus, transaminases

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Sarycheva KM, Modestova AV, Nikitin IG. Canagliflozin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):24–30. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-02>

Актуальность

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — заболевание, характеризующееся липидной инфильтрацией печени (в процесс вовлекается более 5% гепатоцитов) и прогрессирующим хроническим воспалением с безусловным циррозогенным потенциалом и возможностью развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. НАЖБП очень часто ассоциируется с различными составляющими метаболического синдрома — инсулинорезистентностью (ИР), дислипидемией, ожирением, артериальной гипертензией (АГ). На сегодняшний день весьма дискуссионным остается вопрос о первичности происходящих последовательных патогенетических событий: существует мнение, все более укрепляющееся среди специалистов, что метаболический синдром начинается именно с НАЖБП [1, 2].

НАЖБП имеет определенные клинико-морфологические варианты, по сути, отражающие последовательность морфологических событий: простая жировая инфильтрация печени (стеатоз), стеатоз с перипеллюлярным воспалением и некрозом (стеатогепатит, или неалкогольный стеатогепатит), стеатогепатит с фиброзом и, наконец, цирроз печени (ЦП) и ГЦК [2,3].

НАЖБП на данный момент является ведущей причиной хронических заболеваний печени в мире. По данным метаанализов, ее глобальная распространенность достигает 32% [2]. Это означает, что данное состояние выявляется примерно у трети взрослого населения в мире. На эпидемиологические показатели НАЖБП влияет целый ряд факторов, включая ожирение, генетическую предрасположенность и социально-экономические условия, что обуславливает различия частоты ее регистрации между странами [4]. При этом многочисленные результаты математического моделирования совершенно однозначно предсказывают дальнейший рост глобальной распространенности НАЖБП: согласно прогнозам, к 2040 г. частота встречаемости данного заболевания может составить уже 55,4% [5].

Эпидемия детского ожирения напрямую связана с ростом частоты НАЖБП среди лиц молодого возраста [6]. Это состояние встречается у 7,6% всех детей и подростков, однако в группах с ожирением показатель возрастает до 34,2% [6, 7]. С учетом развившихся в детском возрасте метаболических нарушений наличие НАЖБП создает серьезные риски для здоровья по мере взросления этих пациентов [7].

Увеличение числа случаев НАЖБП ведет к учащению ее опасных осложнений — ЦП и ГЦК. В настоящее время неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — самая быстрорастущая причина онкопатологии печени во всем мире, а также основное показание к трансплантации этого органа [8].

У 15–20% пациентов с НАСГ в течение 30–40 лет развивается ЦП. Развитие и прогрессирование фиброза

печени, ассоциированного с НАЖБП, являются сильными предикторами прогрессирования самого этого заболевания и смертности в исходе [8]. По результатам исследования Paik J.M. et al., где анализировалась смертность в зависимости от стадии фиброза печени, было сформулировано несколько выводов. Во-первых, с увеличением стадии фиброза повышается риск смертности от всех причин, во-вторых, риск смертности, связанной с заболеваниями печени, возрастает в геометрической, а не в линейной прогрессии по мере увеличения стадии фиброза [9]. Поэтому в системе общественного здравоохранения крайне важно организовать, и как можно раньше обеспечить своевременное определение степени фиброза печени, а также активное динамическое наблюдение за соответствующими пациентами.

Развитие ГЦК также относится к серьезным осложнениям НАЖБП. По результатам исследования Kasper P et al. [10], включенные в него пациенты с ГЦК на фоне НАЖБП характеризовались рядом отличий. По сравнению с больными ГЦК другой этиологии, они были старше, имели более высокий индекс массы тела (ИМТ) и чаще страдали метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями — сахарным диабетом 2 типа (СД2), АГ, дислипидемией, ожирением. Почти у 40% пациентов с ГЦК при НАЖБП отсутствовал ЦП, в то время как в группе с другими причинами ГЦК этот показатель составлял только 15%. По своему характеру опухоли у пациентов с ГЦК в исходе НАЖБП были крупнее, однако чаще являлись одноузловыми. Также было отмечено, что лишь треть пациентов (33%) с НАЖБП наблюдались у специалистов до постановки диагноза ГЦК, причем большинству из них не проводилось никакого лечения [9, 10].

Анализ национального реестра трансплантаций показал, что в 2020 г. НАСГ стал основной причиной трансплантации печени среди американского населения старше 65 лет. Такую ситуацию можно объяснить не только эпидемией НАСГ в общей популяции, но и снижением числа трансплантаций по поводу вирусных гепатитов, благодаря современной эффективной противовирусной терапии хронического гепатита С, а также широкомасштабным внедрением вакцинации от вируса гепатита В [11]. Тем не менее совершенно по-новому, например, стала звучать проблема стеатоза после трансплантации, так как оперативное вмешательство не излечивает НАСГ окончательно. После пересадки печени возможен рецидив этого прогрессирующего варианта НАЖБП или развитие его *de novo*. Согласно данным биопсии, у 33% пациентов обнаруживают стеатоз или НАСГ через 3 года после операции. По результатам ультразвукового исследования, у 56% пациентов с исходным НАСГ и у 26% пациентов с криптогенным ЦП выявлялся стеатоз печени [12].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что НАЖБП является серьезной пробле-

мой современного здравоохранения. Для улучшения прогноза пациентов важно выявление ранних стадий этого заболевания (простой стеатоз и стеатогепатит), динамическое наблюдение и активное их лечение с целью предотвращения осложнений, прежде всего ЦП и ГЦК. Особенно важны эти организационные и управленческие мероприятия в случае клинического сочетания НАЖБП и СД2, поскольку в ряде работ при такой коморбидности были установлены, с одной стороны, более быстрые темпы прогрессирования фиброза печени, снижение ее функциональной активности и нарастание выраженного воспаления, с другой — худшие результаты целевой компенсации углеводного обмена [13].

Перспективы фармакотерапии НАЖБП

Важно помнить, что НАЖБП не существует изолированно, а зачастую выступает частью метаболического синдрома, находясь в тесной взаимосвязи с его патофизиологическими паттернами — ИР, дислипидемией, ожирением, АГ, хроническим воспалением. Кроме того, НАЖБП сама по себе служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и развития внепеченочных онкологических заболеваний, поскольку ИР и хроническое прогрессирующее воспаление выступают ключевыми патогенетическими звеньями заболевания, на фоне которых впоследствии разворачивается каскад морфологических событий, приводящих в ЦП и ГЦК [9, 10, 13].

Здесь, однако, существует парадокс: несмотря на масштабы эпидемии и социальную значимость проблемы, специально разработанных и одобренных для лечения НАЖБП препаратов практически нет. Растущая распространенность болезни и сопутствующие ей огромные экономические затраты стимулируют поиск новых лекарственных средств и разработку профилактических мер.

Нерациональное питание с избытком жиров и простых углеводов, малоподвижный образ жизни относят к основным факторам развития и прогрессирования НАЖБП и СД2. В связи с этим основой лечения данных заболеваний служит модификация образа жизни. Согласно имеющимся данным, повышение физической активности и дозированные физические нагрузки улучшают метаболические показатели у пациентов; при этом полезны любые виды упражнений — аэробные, силовые или интервальные. Эффективны также способствующие снижению массы тела структурно правильно наполненные гипокалорийные диеты с соблюдением жизненно необходимого соотношения жиров, белка и углеводов [13]. Наилучшие результаты демонстрирует комбинированная стратегия немедикаментозного лечения, сочетающая диету и физические нагрузки [13, 14].

Вместе с тем выполнения мер по изменению образа жизни зачастую оказывается недостаточно для коррекции уже развившейся клинической проблемы,

что требует подключения медикаментозной терапии. Многие препараты для лечения НАЖБП на данный момент находятся на стадии клинических испытаний.

Значительный вклад в лечение НАЖБП вносят лекарственные средства, изначально разработанные для коррекции СД2. Это обусловлено общностью ключевых факторов патогенеза обоих заболеваний, центральным из которых является ИР. К таким лекарствам относятся прежде всего препараты, направленные на повышение чувствительности тканей к инсулину. Классическим их представителем является метформин. Высокой эффективностью обладают тиазолидиндионы (глитазоны), опосредовано активирующие специфические ядерные рецепторы PPAR- γ (гамма-рецепторы, активирующих пролиферацию пероксисом). Действие этих препаратов приводит к изменению метаболизма глюкозы и липидов, эффективно снижает ИР у пациентов СД2, что, в свою очередь, оказывает положительное влияние на НАЖБП [14, 15]. Необходимо упомянуть и такие группы лекарственных средств, как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), аналоги фактора роста фибробластов, агонисты β -рецептора трийодтиронина, агонисты рецепторов амилина, агонисты глюкозозависимого инсулинотропного пептида, а также их комбинации.

Особое место в этом перечне препаратов, являющихся потенциальными кандидатами на статус средств для лечения НАЖБП, следует отметить иНГЛТ-2, хорошо зарекомендовавшие себя не только с точки зрения коррекции гликемического профиля, но и кардио- и нефропротективных эффектов. Неслучайно после завершения многочисленных и широко-масштабных исследований этот класс лекарственных средств был рекомендован для лечения, например, хронической сердечной недостаточности даже у пациентов без нарушения углеводного обмена [15, 16]. Результатом некоторых зарубежных исследований, посвященных использованию иНГЛТ-2 у пациентов с СД2, стали публикации, отдельно оценивающие влияние этой группы препаратов на имевшуюся у части пациентов НАЖБП [16]. В свете этого особенно интересным кажется вопрос: чем обусловлено улучшение функциональных показателей печени у обозначенной категории пациентов? Сопутствующим снижением массы тела в процессе терапии? Или же тем, что эта группа препаратов обладает и иными механизмами действия, позитивно влияющими как минимум на лабораторные показатели цитолиза и хронического воспаления?

Цель исследования

Впервые на примере российской популяции пациентов с СД2 и подтвержденным диагнозом НАЖБП оценить влияние иНГЛТ-2 канаглифлозина как на па-

раметры углеводного обмена, так и на показатели, характеризующие функцию печени, на протяжении 6 мес. терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 69 пациентов с СД2 и диагностированной НАЖБП в возрасте от 49 до 69 лет.

Критерии не включения: наличие иных хронических заболеваний печени (злоупотребление алкоголем, хронические вирусные гепатиты, лекарственно-индуцированные поражения печени).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, а само исследование было одобрено локальным комитетом по этике Российским национальным исследовательским медицинским университетом им. Н.И. Пирогова.

Препарат канаглифлозин был выбран нами для исследования не случайно, поскольку он выпускается в двух формах, отличающихся дозировкой: 100 и 300 мг для однократного приема. Доза 300 мг 1 раз в сутки обычно позиционируется как дозировка, применяемая у пациентов с выраженным ожирением или при необходимости дополнительного контроля гликемии на изначально назначенной дозе 100 мг. Кроме того, как показали исследования III фазы канаглифлозина, прием дозировки 300 мг ассоциировался с более значительным уменьшением массы тела пациентов [17].

Включенные в наше исследование пациенты были рандомизированы в две группы. В первую группу (G1) вошли участники, принимавшие канаглифлозин 100 мг 1 раз в сутки ($n = 37$). Контрольная группа (G2) состояла из пациентов, получавших в качестве сахароснижающей терапии ингибитор дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) ситаглиптин в дозе 50 мг 1 раз в сутки ($n = 32$). Таким образом, дизайн иссле-

дования сформировал группы сравнения, по сути оценивающие влияние двух препаратов — канаглифлозина и ситаглиптина — на анализируемые параметры.

У всех пациентов проводилась оценка ИМТ, уровня аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы), а также показателей углеводного обмена (глюкозы сыворотки и гликированного гемоглобина). Все перечисленные показатели оценивались до, а также через 3 и 6 мес. после начала лечения. Препараты назначались в строгом соответствии с инструкцией, с тщательной оценкой противопоказаний и учетом имеющихся на момент начала терапии функциональных показателей почек — скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина. На протяжении всего исследования фиксировались и оценивались нежелательные явления, а также субъективная переносимость препаратов.

При статистической обработке данных для сравнения независимых количественных переменных использовался метод Манна — Уитни, для зависимых — метод Вилкоксона. Статистически значимыми считалась различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты групп G1 и G2 не различались по возрасту (среднее значение $55,9 \pm 9,6$ и $54,9 \pm 9,2$ года соответственно). В таблице 1 представлена динамика уровней ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) у участников обеих групп в период до начала терапии, а также через 3 и 6 мес. после ее начала. Из ее данных видно, что изначально пациенты обеих групп не отличались по уровню основных ферментов, косвенно отражающих степень печеночного повреждения.

Таблица 1. Динамика уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы) и гамма-глутаминтранспептидазы в группах исследования до начала терапии, через 3 и 6 мес. лечения, ммоль/л ($M \pm SD$)

Table 1. Dynamics of the levels of transaminases (alanine transaminase and aspartate transaminase) and gamma-glutamyltranspeptidase in the groups of patients before the start of therapy, after 3 and 6 months of treatment, mmol/L ($M \pm SD$)

Период наблюдения	Группа G1: пациенты, получавшие канаглифлозин 100 мг 1 раз в сутки ($n = 37$)	Группа G2: пациенты, получавшие ситаглиптин в дозе 50 мг 1 раз в сутки ($n = 32$)
Перед началом лечения	АЛТ: $84,4 \pm 12,8$ АСТ: $56,4 \pm 15,3$ ГГТП: $116,7 \pm 11,9$	АЛТ: $88,4 \pm 10,1$ АСТ: $62,3 \pm 14,3$ ГГТП: $120,3 \pm 16,1$
3 мес. терапии	АЛТ: $61,7 \pm 8,3^*$ АСТ: $48,3 \pm 6,7$ ГГТП: $81,4 \pm 11,5^*$	АЛТ: $80,3 \pm 12,1$ АСТ: $63,5 \pm 5,7$ ГГТП: $109,4 \pm 13,4$
6 мес. терапии	АЛТ: $46,5 \pm 7,1^{**}$ АСТ: $38,6 \pm 4,2^{**}$ ГГТП: $58,4 \pm 8,3^{**}$	АЛТ: $74,9 \pm 10,1$ АСТ: $66,7 \pm 8,3$ ГГТП: $89,9 \pm 9,8^*$

Примечание: внутригрупповой анализ: G1: * — $p < 0,05$ (по сравнению с начальным периодом); G2: * — $p < 0,05$ (по сравнению с начальным периодом).

Межгрупповой анализ: G1/G2: ** — $p < 0,05$.

АЛТ — аланинаминотрансфераза ($N = 0-30$ ммоль/л); АСТ — аспаратаминотрансфераза ($N = 0-30$ ммоль/л); ГГТП — глутаматтранспептидаза ($N = 0-40$ ммоль/л).

Результаты анализа трансаминаз среди пациентов G1/G2 групп в момент начала терапии (инициальный период) не продемонстрировали никаких существенных различий этих показателей: уровень АЛТ в группе G1 составил $84,4 \pm 12,8$ ммоль/л, в группе G2 – $88,4 \pm 10,1$ ммоль/л, уровень АСТ – $56,4 \pm 15,3$ и $62,3 \pm 14,3$ ммоль/л соответственно, а уровень ГГТП – $116,7 \pm 11,9$ и $120,3 \pm 16,1$ ммоль/л. Таким образом, можно констатировать практически одинаковый исходный уровень анализируемых параметров, косвенно характеризующих степень печеночного повреждения, у пациентов выделенных групп.

К концу третьего месяца терапии достоверная динамика прослеживалась по уровню ГГТП внутри пациентов группы G1 – $81,4 \pm 11,5$ ммоль/л по сравнению с $116,7 \pm 11,9$ ммоль/л в инициальном периоде ($p < 0,05$). Аналогичная достоверная динамика внутри этой группы наблюдалась и в отношении уровня АЛТ: $84,4 \pm 12,8$ ммоль/л в инициальном периоде и $61,7 \pm 8,3$ ммоль/л к концу третьего месяца лечения ($p < 0,05$); уровень АСТ в эти периоды внутри группы достоверно не отличался – $56,4 \pm 15,3$ ммоль/л в инициальный период и $48,3 \pm 6,7$ ммоль/л к концу третьего месяца терапии соответственно.

К концу шестого месяца терапии канаглифлозином в дозировке 100 мг однократно в сутки у пациентов группы G1 отмечалось достоверное снижение двух анализируемых параметров по сравнению с инициальным периодом: АЛТ – с $84,4 \pm 12,8$ до $46,5 \pm 7,1$ ммоль/л ($p < 0,05$), ГГТП – с $116,7 \pm 11,9$ до $58,4 \pm 8,3$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий в уровне АСТ среди пациентов группы G1 к концу шестого месяца терапии по сравнению с инициальным периодом выявлено не было – $56,4 \pm 15,3$ и $38,6 \pm 4,2$ ммоль/л соответственно.

Пациенты группы G2, получавшие в качестве сахароснижающей терапии иДПП-4 ситаглиптин 50 мг 1 раз в сутки, к концу третьего месяца терапии

при внутригрупповом анализе не имели сколь бы то ни было достоверной разницы в уровнях трансаминаз и ГГТП по сравнению с инициальным периодом, хотя некоторая тенденция в снижении показателей все же отмечалась: уровень АЛТ составил $88,4 \pm 10,1$ и $80,3 \pm 12,1$ ммоль/л, АСТ – $62,3 \pm 14,3$ и $63,5 \pm 5,7$ ммоль/л, ГГТП – $120,3 \pm 16,1$ и $109,4 \pm 13,4$ ммоль/л соответственно.

Конец шестого месяца терапии ситаглиптином у пациентов группы G2 характеризовался достоверным снижением только уровня ГГТП по сравнению с инициальным периодом: с $120,3 \pm 16,1$ до $89,9 \pm 9,8$ IU/l ($p < 0,05$). Уровень АЛТ в указанные сроки наблюдения составил $88,4 \pm 10,1$ и $74,9 \pm 10,1$ IU/l, АСТ – $62,3 \pm 14,3$ и $66,7 \pm 8,3$ IU/l соответственно без достоверных различий.

Межгрупповой анализ динамики анализируемых показателей продемонстрировал значительно более раннее и достоверное снижение всех трех показателей к шестому месяцу терапии в группе G1: АЛТ – $46,5 \pm 7,1$ против $74,9 \pm 10,1$ IU/l в группе G2 ($p < 0,05$); АСТ – $38,6 \pm 4,2$ против $66,7 \pm 8,3$ IU/l ($p < 0,05$); ГГТП – $58,4 \pm 8,3$ против $89,9 \pm 9,8$ IU/l ($p < 0,05$). При этом важно отметить еще одно обстоятельство: несмотря на отсутствие полной нормализации уровней трансаминаз и ГГТП в обеих группах пациентов к концу шестого месяца терапии, сроки достоверного снижения анализируемых параметров в них существенно отличались: динамика уровня АЛТ и ГГТП среди пациентов группы G1 на третьем месяце лечения оказалась достоверной по сравнению с этапом инициальной терапии, что свидетельствует о более быстром наступлении позитивных сдвигов в части имеющегося печеночного повреждения у пациентов с сочетанием НАЖБП и СД2.

В таблице 2 отражена проанализированная нами динамика показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), уровня постпрандиальной гликемии (ППГ),

Таблица 2. Динамика уровней гликированного гемоглобина, постпрандиальной гликемии и индекса массы тела в группах исследования до начала терапии, через 3 и 6 мес. лечения (M $\pm$ SD)

Table 2. Dynamics of glycated hemoglobin, postprandial glycemia, and body mass index levels in selected groups of patients before the start of therapy, after 3 and 6 months of treatment (M $\pm$ SD)

Период наблюдения	Группа G1: пациенты, получавшие канаглифлозин 100 мг 1 раз в сутки (n = 37)	Группа G2: пациенты, получавшие ситаглиптин в дозе 50 мг 1 раз в сутки (n = 32)
Перед началом лечения	HbA1c: $8,3 \pm 1,3\%$ ППГ: $10,1 \pm 1,7$ ммоль/л ИМТ: $32,2 \pm 5,5$ кг/м ²	HbA1c: $8,1 \pm 0,9\%$ ППГ: $10,5 \pm 1,4$ ммоль/л ИМТ: $31,7 \pm 5,6$ кг/м ²
3 мес. терапии	HbA1c: $7,8 \pm 1,1\%$ ППГ: $8,2 \pm 1,3$ ммоль/л ИМТ: $31,5 \pm 2,6$ кг/м ²	HbA1c: $8,1 \pm 1,6\%$ ППГ: $9,1 \pm 1,4$ ммоль/л ИМТ: $32,2 \pm 5,5$ кг/м ²
6 мес. терапии	HbA1c: $6,7 \pm 0,8\%^*$ ППГ: $7,0 \pm 1,6$ ммоль/л* ИМТ: $28,2 \pm 3,5$ кг/м ²	HbA1c: $7,9 \pm 1,1\%$ ППГ: $9,4 \pm 1,2$ ммоль/л ИМТ: $32,2 \pm 5,5$ кг/м ²

Примечание: внутригрупповой анализ: G1: * – $p < 0,05$ (по сравнению с инициальным периодом); G2: * – $p < 0,05$ (по сравнению с инициальным периодом).

Межгрупповой анализ: G1/G2: ** – $p < 0,05$.

HbA1c – гликированный гемоглобин; ППГ – постпрандиальная гликемия; ИМТ – индекс массы тела.

а также ИМТ на этапе включения пациентов в исследование и через три и шесть месяцев терапии канаглифлозином в дозе 100 мг однократно в сутки (G1) и ситаглиптином 50 мг 1 раз в сутки (G2).

Как следует из данных *таблицы 2*, пациенты групп G1 и G2 имели недостаточную компенсацию углеводного обмена на старте исследования. Так, уровень HbA1c составил $8,3 \pm 1,3\%$ в группе G1 группы и $8,1 \pm 0,9\%$ в группе G2, ППГ – $10,1 \pm 1,7$ и $10,5 \pm 1,4$ ммоль/л соответственно. Также на этом этапе исследования в группах G1 G2 не было выявлено достоверных различий в ИМТ – $32,2 \pm 5,5$ и $31,7 \pm 5,6$ кг/м² соответственно. На этапе наблюдения за пациентами выделенных групп через 3 мес. дифференцированного лечения не было установлено достоверных различий по указанным показателям как при межгрупповом сравнении, так и при сравнении с инициальным периодом лечения: уровень HbA1c – $7,8 \pm 1,1$ и $8,1 \pm 1,6\%$, ППГ – $8,2 \pm 1,3$ и $9,1 \pm 1,4$ ммоль/л, ИМТ – $31,5 \pm 2,6$ и $32,2 \pm 5,5$ кг/м² соответственно. И только на сроке наблюдения через 6 мес. терапии у пациентов группы G1, получавших канаглифлозин, мы обнаружили достоверные различия по сравнению с исходным уровнем в показателях HbA1c ($6,7 \pm 0,8$ против $8,3 \pm 1,3\%$) и ППГ ($7,0 \pm 1,6$ против $10,1 \pm 1,7$ ммоль/л). Ни по одному из анализируемых параметров внутри пациентов группы G2 не было выявлено достоверных различий по сравнению со стартовым периодом. Интересно также отметить, что, несмотря на снижение абсолютных значений HbA1c и ППГ среди пациентов группы G2, достоверных различий между группами по этим показателям достигнуто не было. Динамика ИМТ как внутри выделенных групп пациентов, так и между группами, на этапе контрольных точек, предусмотренных дизайном исследования, не имела достоверной разницы, хотя в группе пациентов G1 данный показатель имел более значительные темпы снижения и вполне возможно, что на более поздних сроках наблюдения – через 9 или, скажем, 12 мес., мы получили бы достоверные результаты как при внутригрупповом, так и в межгрупповом сравнении. Немногочисленные литературные источники отчасти подтверждают такое предположение: отчетливая и достоверная динамика как по показателям углеводного обмена, так и по иным параметрам наиболее существенна к 12 мес. лечения [17, 18].

Последующая интерпретация полученных результатов, на наш взгляд, свидетельствует об очевидном гепатопротективном эффекте канаглифлозина даже в дозировке 100 мг 1 раз в сутки, который был более очевидным по сравнению с ситаглиптином. Из литературных данных хорошо известно, что многие показатели, отражающие «метаболическое нездоровье», на фоне дозированных нагрузок и сбалансированных диетических мер претерпевают существенную положительную динамику, и основной корреляционный фактор в этом плане – снижение массы тела. В представленных нами данных положительная динамика параметров, косвенно отражающих функциональное состояние печени, никак не была ассоциирована с достоверным уменьшением массы тела.

О чем же могут свидетельствовать полученные нами результаты? Как минимум о наличии у препаратов ИНГЛТ-2 дополнительного механизма действия, реализующегося в итоге в гепатопротекцию. Этот эффект может объясняться тем, что при назначении ИНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и НАЖБП значительно снижается экспрессия генов воспалительных цитокинов и хемокинов, а окислительный стресс снижался благодаря ингибированию N-концевой киназы c-Jun и повышению уровня антиоксидантных ферментов; кроме того, в этих группах пациентов была подавлена активность фактора некроза опухоли-альфа, вызванная галектином-3 и интерлейкином 33, что предотвращало прогрессирование фиброза печени. При этом нормализация показателей, косвенно характеризующих функциональное состояние печени, ассоциирована с большей частотой нормализации углеводного обмена, что, с нашей точки зрения, формирует настоятельную необходимость коррекции и контроля «печеночных» показателей у пациентов в выделенных группах.

Нами был также прослежен и оценен профиль безопасности исследуемых препаратов. Следует отметить, что мы не наблюдали побочных явлений, не описанных в официальной инструкции к препаратам, не отличалась и частота их выявления [19].

Заключение

Таким образом, канаглифлозин в дозе 100 мг в день однократно оказывал положительное влияние на биохимические показатели, косвенно характеризующие печеночную функцию у пациентов с НАЖБП и СД2, и на параметры углеводного обмена.

Литература/References

1. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: An update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):299–313. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>
2. Rizvi AA, Stoian AP, Rizzo M. Metabolic syndrome: From molecular mechanisms to novel therapies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10038. <https://doi.org/10.3390/ijms221810038>
3. Moller DE, Keith D, Kaufman. Metabolic syndrome: A clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med*. 2005;56:45–62. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104751>
4. Carlsson B, Linden D, Brolen G, Liljeblad M, Bjursell M, Romeo S, Loomba R. Review article: The emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1305–20. <https://doi.org/10.1111/apt.15738>
5. Roderburg C, Krieg S, Krieg A, Vaghiri S, Mohr R, Konrad M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of new-onset heart failure: A retrospective analysis of 173,966 patients. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(10):1446–53. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02250-z>
6. Riaz K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–61. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0)

7. Stroes AR, Vos M, Benninga MA, Koot BGP. Pediatric MASLD: current understanding and practical approach. *Eur J Pediatr.* 2024;184(1):29. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05848-1>
8. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(4):223–38. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
9. Paik JM, Kabbara K, Eberly KE, Younossi Y, Henry L, Younossi ZM. Global burden of NAFLD and chronic liver disease among adolescents and young adults. *Hepatology.* 2022;75(5):1204–17. <https://doi.org/10.1002/hep.32228>
10. Kasper P, Martin A, Lang S, Küttling F, Goesser T, Demir M, Steffen HM. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):921–37. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>
11. Pais R, Barritt AS 4th, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol.* 2016;65(6):1245–57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.033>
12. Lonardo A, Mantovani A, Petta S, Carraro A, Byrne CD, Targher G. Metabolic mechanisms for and treatment of NAFLD or NASH occurring after liver transplantation. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(10):638–50. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00711-5>
13. Wazir H, Abid M, Essani B, Saeed H, Ahmad Khan M, Nasrullah F, et al. Diagnosis and treatment of liver disease: Current trends and future directions. *Cureus.* 2023;15(12):e49920. <https://doi.org/10.7759/cureus.49920>
14. Ullah MI, Tamanna S. Obesity: Clinical impact, pathophysiology, complications, and modern innovations in therapeutic strategies. *Medicines (Basel).* 2025;12(3):19. <https://doi.org/10.3390/medicines12030019>
15. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(8):484–95. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00507-z>
16. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efsthathopoulos E, Randeve HS, Kassi E. SGLT-2 inhibitors in NAFLD: expanding their role beyond diabetes and cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3107. <https://doi.org/10.3390/ijms23063107>
17. Xu Z, Hu W, Wang B, Xu T, Wang J, Wei D. Canagliflozin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism and inhibiting inflammation through induction of autophagy. *Yonsei Med J.* 2022;63(7):619–31. <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.7.619>
18. Esmaeili A, Pourahmad Azar R, Mohammad Hosseiniazar M, Hooshmand Gharabagh L. Empagliflozin add-on therapy is superior to metformin monotherapy in diabetic patients with NAFLD: An open-label, single-center, pilot clinical trial. *J Gen Fam Med.* 2024;25(6):351–57. <https://doi.org/10.1002/jgf2.723>
19. Kellon EM, Gustafson KM. Use of the SGLT2 inhibitor canagliflozin for control of refractory equine hyperinsulinemia and laminitis. *Open Vet J.* 2022;12(4):511–18. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i4.14>

Рукопись получена 19.01.2026. Рецензия получена 01.04.2026. Принята к публикации 07.04.2026.

Received: 19.01.2026. Revision Received: 01.04.2026. Accepted: 07.04.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сарычева К.М. — сбор и обработка данных, написание и редактирование текста.

Модестова А.В. — написание и редактирование текста, окончательное утверждение текста.

Никитин И.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ результатов, написание и редактирование текста, окончательное утверждение текста.

Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и формировании заключительной версии статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Kseniia M. Sarycheva — data collection and processing, writing and editing text.

Anna V. Modestova — writing and editing the text, final approval of the text.

Igor G. Nikitin — study concept and design, collection of material, analysis of results, writing and editing of the text, final approval of the text.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

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). ORCID: 0009-0001-2444-8251; e-mail: ksu664@gmail.com

Модестова Анна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры. ORCID: 0000-0002-7980-5500; e-mail: a.modestova@yandex.com

Никитин Игорь Геннадиевич ✉ — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Адрес: Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0003-1699-0881; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS INFO

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

Anna V. Modestova — C. Sci. (Med.), associate professor. ORCID: 0000-0002-7980-5500; e-mail: a.modestova@yandex.com

Igor G. Nikitin ✉ — Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia. ORCID: 0000-0003-1699-0881; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru



© Демидов Н.А., Демидова Т.Ю., Анциферов М.Б., 2026



Структура стартовой терапии сахарного диабета 2 типа в 2025 г. в Москве: анализ реальной клинической практики

Демидов Н.А.^{1, 2}✉, Демидова Т.Ю.², Анциферов М.Б.^{3, 4}

¹Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Россия

³Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель исследования – оценить структуру стартовой терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) у пациентов – жителей Москвы в 2025 г., проанализировать использование различных классов сахароснижающих препаратов (ССП) в зависимости от возраста, пола, наличия осложнений диабета и сопутствующей патологии. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 11 382 человек с впервые выявленным в 2025 г. СД2. Проанализированы клинические характеристики, схемы терапии, осложнения и сопутствующие патологии: атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и их связь с видом терапии. **Результаты.** Средний возраст пациентов составил $62,1 \pm 11,9$ года, среди них преобладали женщины (54,7%). Монотерапия пероральными ССП использовалась у 57,6% пациентов, комбинация двух препаратов – у 28,3%, трех и более препаратов – у 4,3%, инсулинотерапия – у 7,4%. Метформин получали 83,4% пациентов, ингибиторы дипептидилпептидазы – 26,8%, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – 3,5%, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) – 1,9%. С увеличением возраста отмечается снижение доли комбинированной терапии (с 32,3 до 12,7%) и рост частоты использования монотерапии (с 51,6 до 72,5%). Распространенность АССЗ возрастает с 1,6% в группе 18–29 лет до 19,6% в группе 80+, ХБП – с 1,6 до 30,5%, ХСН – с 1,6 до 3,2%. При наличии ХБП и ХСН установлено более частое назначение иНГЛТ-2 (2,3 и 3,6% соответственно) по сравнению с 1,8% у пациентов без осложнений. **Заключение.** В реальной клинической практике врачи в Москве придерживаются принципов персонализированного подхода к стартовой терапии СД2. Метформин остается препаратом выбора для большинства пациентов, однако у лиц молодого возраста чаще применяют инновационные классы препаратов (арГПП-1, иНГЛТ-2). Наличие сопутствующей патологии (АССЗ, ХБП, ХСН) значительно повышает частоту использования препаратов с кардиопротективными эффектами.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, стартовая терапия, метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.



Для цитирования: Демидов Н.А., Демидова Т.Ю., Анциферов М.Б. Структура стартовой терапии сахарного диабета 2 типа в 2025 г. в Москве: анализ реальной клинической практики. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):31–40.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-03>

Structure of initial therapy for type 2 diabetes mellitus in 2025 in Moscow: Analysis of real-world clinical practice

Nikolay A. Demidov^{1, 2}✉, Tatiana Yu. Demidova², Mikhail B. Antsiferov^{3, 4}

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunar” of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Endocrinology Dispensary of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Aim of the study. To evaluate the structure of initial therapy for type 2 diabetes mellitus (T2DM) among patients residing in Moscow in 2025 and to analyze the use of different classes of glucose-lowering drugs (GLDs) according to age, sex, presence of diabetes complications, and comorbidities. **Material and methods.** A retrospective analysis was performed on data from 11,382 individuals with newly diagnosed T2DM in 2025. Clinical characteristics, treatment regimens, complications, and comorbidities – including atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), chronic kidney disease (CKD), and chronic heart failure (CHF) – and their association with therapy type were analyzed.

Results. The mean age of patients was 62.1 ± 11.9 years, with a predominance of women (54.7%). Monotherapy with oral GLDs was used in 57.6% of patients, dual therapy in 28.3%, triple or more combination therapy in 4.3%, and insulin therapy in 7.4%. Metformin was prescribed to 83.4% of patients, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to 26.8%, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists to 3.5%, and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors to 1.9%. With increasing age, the proportion of combination therapy decreased (from 32.3 to 12.7%) and the proportion of monotherapy increased (from 51.6 to 72.5%). The prevalence of ASCVD increased from 1.6% in the 18–29 age group to 19.6% in the 80+ group, CKD – from 1.6% to 30.5%, and CHF – from 1.6% to 3.2%. In patients with CKD and CHF, a more frequent appointment of SGLT-2 inhibitors (2.3% and 3.6%, respectively) was established compared to 1.8% in patients without complications.

12.7%), while monotherapy use increased (from 51.6% to 72.5%). The prevalence of ASCVD increased from 1.6% in the 18–29 age group to 19.6% in patients aged 80+, CKD from 1.6 to 30.5%, and CHF from 1.6 to 3.2%. In patients with CKD and CHF, SGLT-2 inhibitors were prescribed more frequently (2.3 and 3.6%, respectively) compared to 1.8% in patients without complications. **Conclusion.** In real-world clinical practice in Moscow, physicians adhere to principles of a personalized approach to initial T2DM therapy. Metformin remains the drug of choice for most patients, whereas innovative drug classes (GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors) are more frequently used in younger individuals. The presence of comorbidities (ASCVD, CKD, CHF) significantly increases the use of drugs with cardio-renal protective effects.

Key words: type 2 diabetes mellitus, initial therapy, metformin, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, atherosclerotic cardiovascular disease, chronic kidney disease, chronic heart failure

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Demidov NA, Demidova TYu, Antsiferov MB. Structure of initial therapy for type 2 diabetes mellitus in 2025 in Moscow: Analysis of real-world clinical practice. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):31–40.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-03>

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, значительно увеличивающее риск сердечно-сосудистых осложнений, хронической болезни почек (ХБП) и преждевременной смертности, и является важнейшей медико-социальной проблемой современности [1, 2]. Выбор оптимальной стартовой терапии в дебюте СД2 – важнейший фактор, определяющий дальнейшее течение заболевания и прогноз для пациента. По традиции в качестве препарата первой линии для пациентов с СД2 благодаря доказанной эффективности, профилю безопасности и низкой стоимости продолжает рассматриваться метформин [2, 3]. При этом современные подходы к выбору персонализированной стартовой терапии должны учитывать сопутствующую патологию, риск сердечно-сосудистых событий и индивидуальные особенности пациента [4, 5]. В то же время новые классы сахароснижающих препаратов (ССП), такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), демонстрируют не только гликемический эффект, но также кардиопротективное и нефропротективное действие [1, 4]. Это привело к пересмотру клинических рекомендаций с акцентом на индивидуализацию терапии, особенно у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), ХБП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Актуальность данного анализа обусловлена необходимостью оценки реальной клинической практики назначения стартовой терапии СД2 в условиях крупного мегаполиса и выявления ее соответствия современным стандартам лечения с учетом сопутствующей патологии.

Цель исследования

Оценить структуру стартовой терапии СД2 у пациентов – жителей Москвы в 2025 г., проанализировать использование различных классов ССП в зависимости от возраста, пола, наличия осложнений диабета и сопутствующей патологии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт пациентов с впервые выявленным в 2025 г. СД2, наблюдавшихся в амбулаторных медицинских учреждениях системы здравоохранения г. Москвы. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 260 от 16.04.2026).

Критерии включения:

- впервые установленный в 2025 г. СД2;
- наличие данных о назначенной терапии;
- возраст 18 лет и старше.

Оцениваемые параметры:

- демографические характеристики (возраст, пол);
- клинические показатели – уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), масса тела, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), липидный профиль;
- схемы терапии – монотерапия, комбинированная терапия, инсулинотерапия;
- классы назначенных ССП;
- сопутствующие заболевания – АССЗ (атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, стенокардия), ХБП, ХСН, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Статистический анализ: данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) для количественных переменных и как абсолютные числа с процентами (n (%)) – для качественных. Для сравнения групп использовались критерий Манна – Уитни (для непрерывных переменных) и критерий хи-квадрат (для категориальных). Корреляционный анализ выполнен с применением коэффициента корреляции Пирсона. Статистическая значимость различий определялась при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены данные 11 382 человек с впервые выявленным в 2025 г. СД2. Средний возраст в выборке составил $62,1 \pm 11,9$ года, доля женщин – 54,7% ($n = 6221$), мужчин – 45,3% ($n = 5161$). Демографические характеристики пациентов представлены в *таблице 1*.

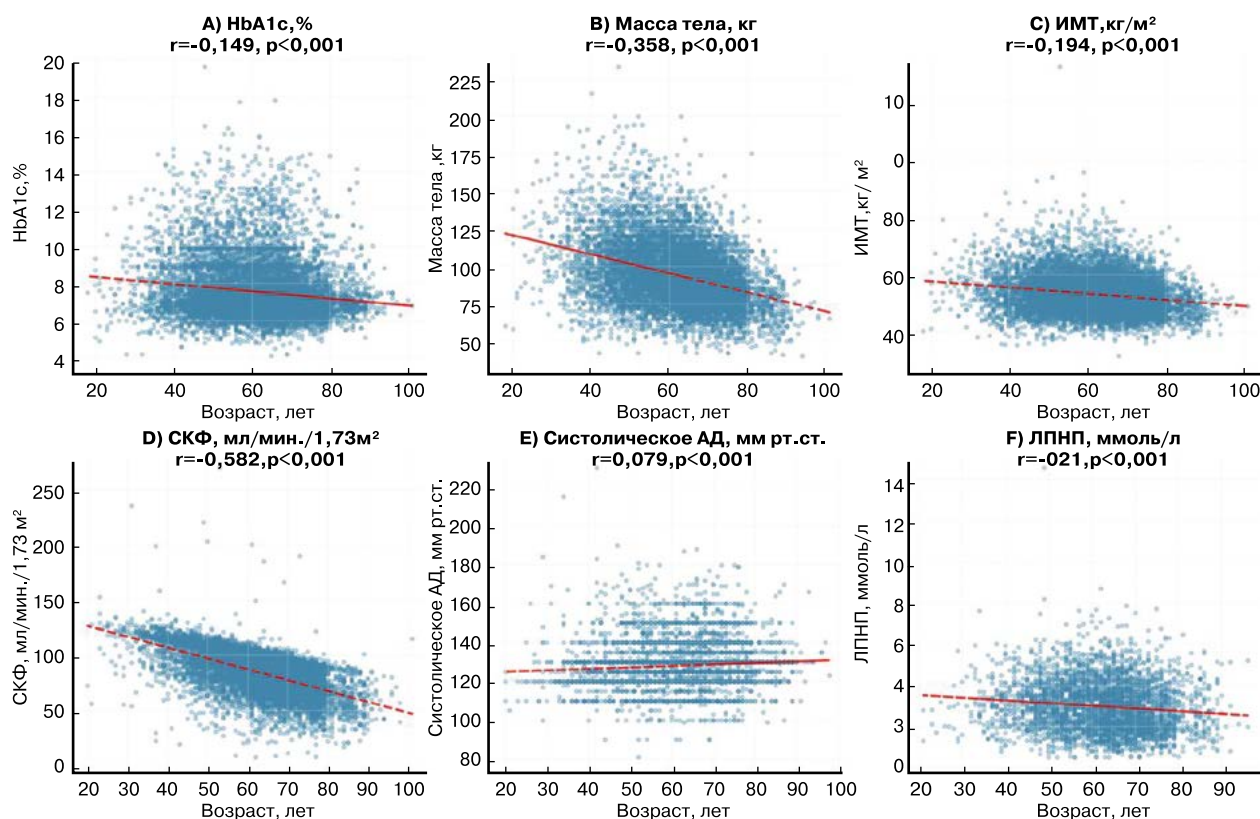


Рисунок 1. Корреляционные связи между динамикой возраста больных сахарным диабетом 2 типа и основными клиническими показателями

Figure 1. Correlations between the dynamics of the age of patients with type 2 diabetes mellitus and the main clinical indicators

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

При проведении анализа корреляционных связей между возрастом и клиническими параметрами пациентов было выявлено статистически значимое снижение массы тела ($r = -0,312$; $p < 0,001$) и СКФ ($r = -0,542$; $p < 0,001$) с увеличением возраста. При этом уровень HbA1c слабо, но статистически значимо снижался с увеличением возраста больных ($r = -0,082$; $p < 0,001$) (рис. 1).

В результате анализа применяемого лечения было установлено, что монотерапию получали 57,6%, двойную комбинацию ССП – 28,3%, 3 и более ССП – 4,3%, инсулинотерапию – 7,4%, диетотерапию – 2,1% пациента.

На рисунке 2 отражена динамика структуры терапии СД2 в зависимости от возрастной группы. С увеличением возраста отмечается тенденция к более частому

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Показатель	Значение
Количество пациентов, n	11 382
Возраст (лет), M ± SD	62,1 ± 11,9
HbA1c (%), M ± SD	7,53 ± 1,52
ИМТ (кг/м²), M ± SD	33,1 ± 6,6
СКФ (мл/мин./1,73 м²), M ± SD	85,0 ± 19,7
САД (мм рт. ст.), M ± SD	131,8 ± 16,5
ДАД (мм рт. ст.), M ± SD	81,5 ± 10,3
ОХС (ммоль/л), M ± SD	5,08 ± 1,24
ЛПНП (ммоль/л), M ± SD	3,18 ± 1,02

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

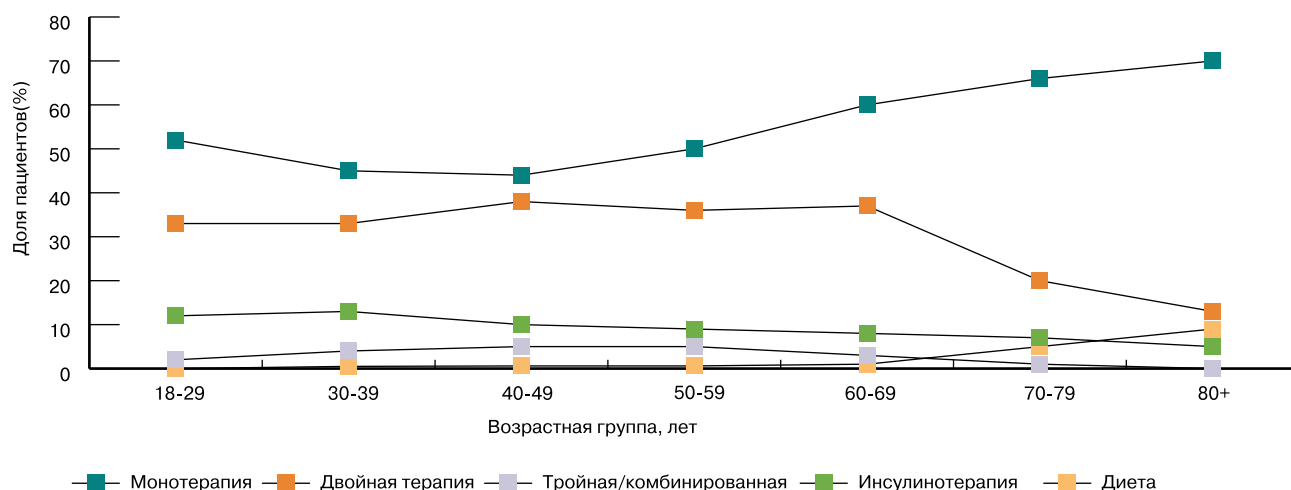


Рисунок 2. Распределение схем терапии по возрастным группам (при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа)
Figure 2. Distribution of therapy regimens by age group (with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus)

использованию монотерапии (от 51,6% в группе 18–29 лет до 72,5% в группе 80 лет и старше) и к снижению частоты назначения двойных комбинаций ССП (с 32,3 до 12,7%). Частота использования других схем лечения не имела выраженной динамики в зависимости от возрастной группы.

Анализ частоты использования различных схем терапии и различных групп ССП в зависимости от пола не выявил значимых различий у мужчин и женщин с СД2. Наиболее часто в терапии этого заболевания применялся метформин (83,4%), значительно реже ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (26,8%), препараты сульфонилмочевины (20,0%), арГПП-1 (3,5%) и ИНГЛТ-2 (1,9%).

В то же время наблюдалось статистически значимое снижение использования арГПП-1 с возрастом

(с 16,1% в группе 18–29 лет до 0,4% в группе 80 лет и старше). Частота назначения метформина оставалась относительно стабильной до 70 лет, снижаясь только в группе 80+ (62,2%), вероятно, из-за ограничений к приему этого препарата, связанных с функцией почек. Также отмечалась тенденция к более редкому применению инсулинотерапии начиная с возрастной группы 60–69 лет и старше. Частота назначения препаратов сульфонилмочевины с возрастом увеличивалась, достигая пика в возрастных группах 40–49 и 50–59 лет, с последующим снижением в более старших возрастных группах (рис. 3).

При анализе частоты встречаемости наиболее значимых осложнений диабета и сопутствующих заболеваний установлено, что уже на старте СД2 АССЗ были диагностированы у 9,8% ($n = 1118$), ХБП – у 11,1%

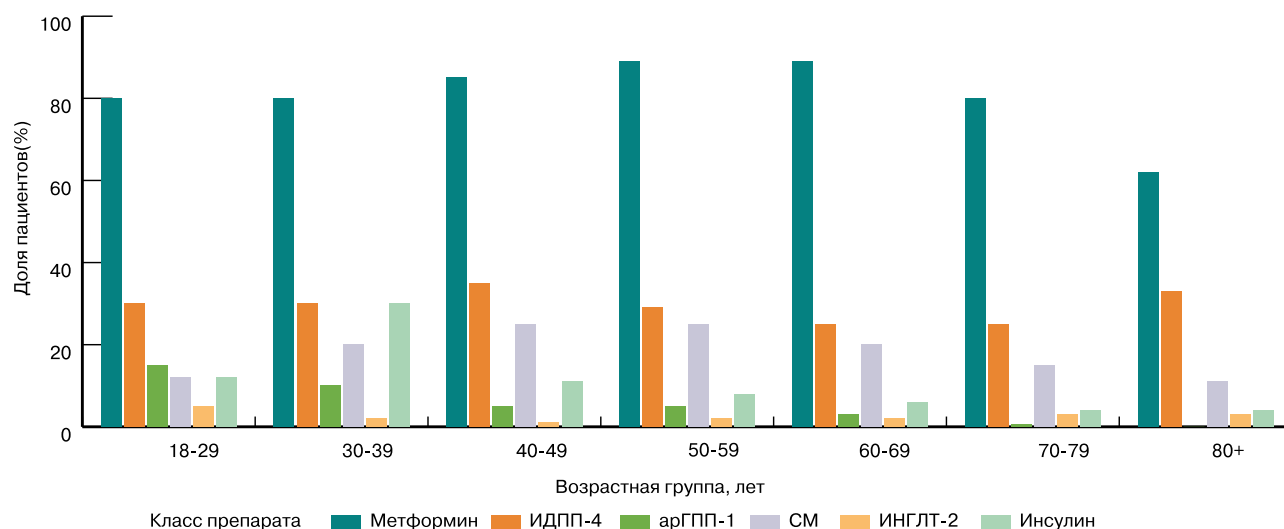


Рисунок 3. Использование классов сахароснижающих препаратов по возрастным группам (%)
Figure 3. Use of classes of sugar-lowering drugs by age group (%)

Примечание: ИДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; СМ – препараты сульфонилмочевины; ИНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

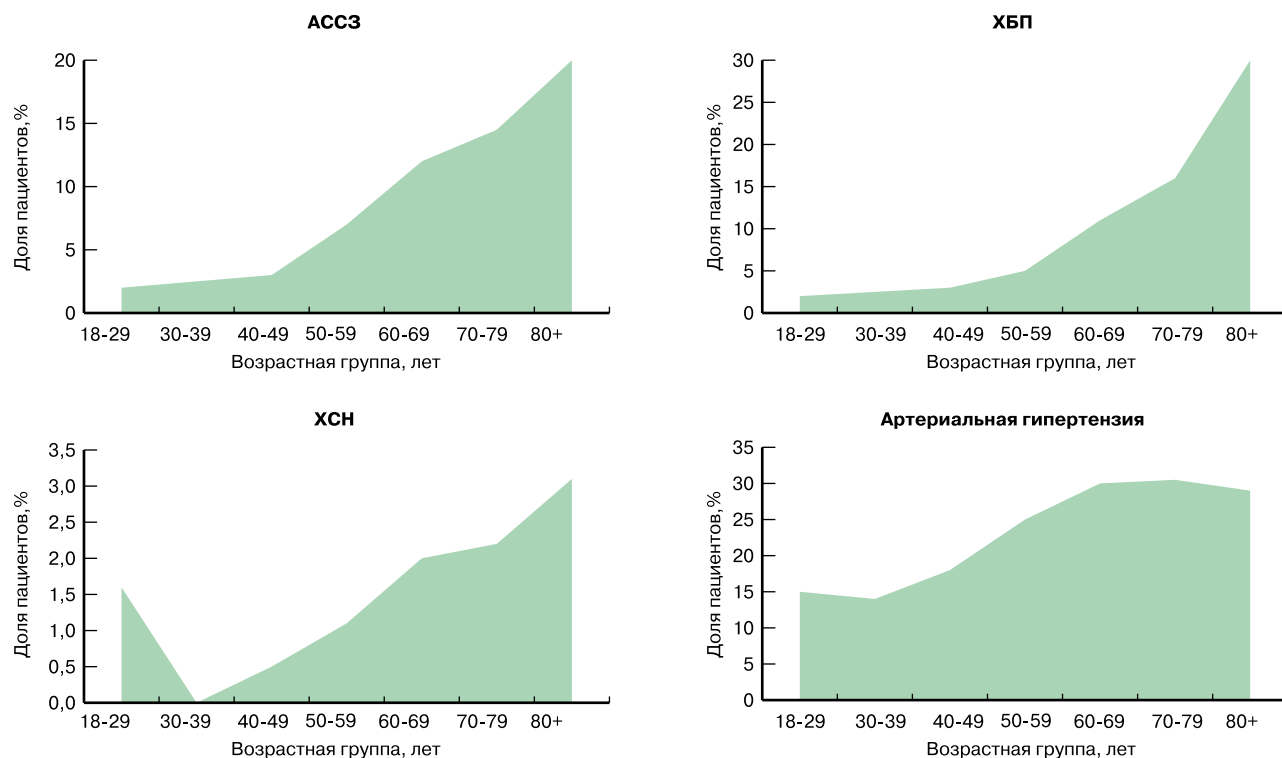


Рисунок 4. Динамика частоты осложнений сахарного диабета 2 типа и сопутствующих заболеваний и по возрастным группам

Figure 4. Dynamics of the incidence of type 2 diabetes mellitus complications and concomitant diseases and by age group

Примечание: ACC3 – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

($n = 1267$), ХСН – у 1,9% ($n = 212$), артериальная гипертензия – у 26,3% ($n = 2991$), дислипидемия – у 3,0% ($n = 342$) пациентов. Частота сопутствующих заболеваний и осложнений у исследуемых закономерно статистически значимо увеличивалась с увеличением возраста (рис. 4).

Наличие сопутствующих заболеваний значимо влияло на выбор стартовой терапии СД2. Так, при наличии ХБП и ХСН наблюдалось более частое использование ИНГЛТ-2 (2,3 против 1,8%, $p = 0,042$ при ХБП; 3,6 против 1,9%, $p = 0,031$ при ХСН), что соответствует современным клиническим подходам к лечению СД2 (рис. 5).

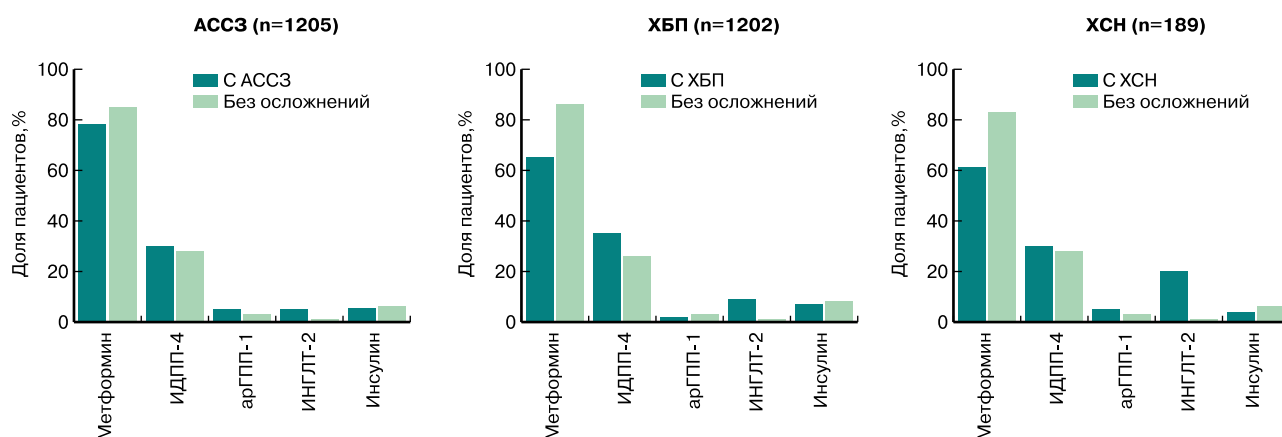


Рисунок 5. Динамика частоты использования различных классов сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа и наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек или хронической сердечной недостаточности

Figure 5. Dynamics of the frequency of use of various classes of sugar-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular diseases, chronic kidney disease or chronic heart failure

Примечание: ACC3 – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида; ИНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов с впервые выявленным СД2 в возрасте до 45 лет**Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus aged ≤ 45 years**

Показатель	Значение
Количество пациентов, n	921
Возраст (лет), M $\pm$ SD	38,6 $\pm$ 5,0
HbA1c (%), M $\pm$ SD	7,9 $\pm$ 1,8
ИМТ (кг/м ²), M $\pm$ SD	34,9 $\pm$ 7,7
СКФ (мл/мин./1,73 м ²), M $\pm$ SD	108,5 $\pm$ 16,9
САД (мм рт. ст.), M $\pm$ SD	126,1 $\pm$ 13,4
ДАД (мм рт. ст.), M $\pm$ SD	80,4 $\pm$ 8,3
ОХС (ммоль/л), M $\pm$ SD	5,2 $\pm$ 1,3
ЛПНП (ммоль/л), M $\pm$ SD	3,1 $\pm$ 1,2

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Кроме того, при наличии АССЗ, ХБП или ХСН была обнаружена тенденция к снижению частоты использования метформина, более выраженная у пациентов с ХБП и ХСН, что может быть обусловлено определенными ограничениями к приему метформина у больных с выраженными стадиями двух этих заболеваний.

Отдельно нами был проведен анализ стартовой терапии СД2 у пациентов в возрастной категории до 45 лет. Дебют СД2 в молодом возрасте потенциально предполагает более продолжительное течение заболевания и повышенную вероятность развития осложнений. Достижение более жестких целей гликемического контроля на старте заболевания и их удержание в течение длительного времени у молодых пациентов служит основой продолжительной жизни с СД2 без тяжелых осложнений. Поэтому правильная инициальная терапия этого заболевания у молодых пациентов приобретает ключевое значение.

Сформированная выборка включала данные 921 человека с впервые выявленным СД2 в возрасте до 45 лет, в том числе 587 (63,7%) мужчин и 334 (36,3%) женщин. Демографические и клинические характеристики пациентов этой возрастной группы приведены в *таблице 2*.

Нами не было выявлено гендерных различий по ИМТ, АД, СКФ, показателям липидного профиля. При этом мужчины имели статистически значимо более высокие показатели уровня HbA1c (8,1 против 7,6% у женщин, $p < 0,05$).

По сравнению с основной выборкой пациенты молодого возраста имели более высокие уровни уровня HbA1c (7,9 против 7,5%, $p < 0,05$), ИМТ (34,9 против 33,1 кг/м², $p < 0,05$), СКФ (108,5 против 85,0 мл/мин./1,73 м², $p < 0,05$) и более низкие показатели систолического АД (126,1 против 131,8 мм рт. ст., $p < 0,05$). Значения диастолического АД, общего хо-

лестерина и липопротеидов низкой плотности статистически значимо не различались между основной выборкой и группой пациентов моложе 45 лет.

Пациенты моложе 45 лет в качестве стартовой терапии СД2 чаще всего получали монотерапию (45,3%) и комбинацию из двух ССП (33,0%). Комбинация трех и более ССП применялась у 6,2%, инсулинотерапия – у 14,5%, диетотерапия – у 1,0% больных. Необходимо добавить, что у молодых пациентов проводилась гораздо более интенсивная сахароснижающая терапия, чем в общей популяции. Так, инсулинотерапию получали 7,4% пациентов в общей популяции и 14,5% в возрасте моложе 45 лет. Кроме того, больные основной группы гораздо чаще находились на монотерапии – в 57,6% случаев против 45,3% в выборке пациентов моложе 45 лет.

Частота назначения различных классов ССП в терапии больных СД2 была следующей: метформин – 82,2%, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – 30,4%, препараты сульфонилмочевины – 21,5%, арГПП-1 – 8,1%, иНГЛТ-2 – 1,5%. Обращает на себя внимание более частое применение в лечении молодых пациентов препаратов класса арГПП-1 (8,1 против 3,5% в основной популяции). Частота использования других классов ПССП у пациентов моложе 45 лет не имела существенных отличий от основной популяции.

Обсуждение

Полученные нами данные корреспондируют с результатами крупнейшего эпидемиологического исследования Nation, в котором изучалась распространенность СД2 в России [11]. По данным этого исследования, средний возраст пациентов с СД2 составил 60,1 года у женщин и 54,8 года у мужчин (в нашей работе эти показатели равнялись 63,2 и 60,7 года соответственно). Несколько меньший возраст у больных диабетом, изученных в исследовании Nation, может

Инкресинк®

25мг+15мг
25мг+30мг

Алоглиптин+Пиоглитазон

МЯГКАЯ СИЛА
для достижения
устойчивого
результата

**максимальное
снижение
HbA1c***



**Инкресинк® – единственная уникальная
фиксированная комбинация**:**

- ⬇ Обеспечивает максимальное снижение HbA1c без повышения риска гипогликемии^{1-3,*}
- ✓ Обеспечивает устойчивое и длительное удержание гликемического контроля⁴⁻⁶

*Максимальное (более выраженное) снижение уровня гликированного гемоглобина HbA1c относительно исходного значения без выявленной гипогликемии на фоне 6 месяцев терапии по сравнению с доступными в РФ пероральными сахароснижающими препаратами классов бигуаниды, производные сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4 и ГЛПТ-2 по данным сравнительного сетевого метаанализа, результатам исследования PROsperity и алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным с СД¹⁻²

**Единственная зарегистрированная на рынке РФ комбинация пиоглитазона и алоглиптина. Источник: <https://grls.rosminzdrav.ru/>, дата доступа 24.04.2025г. Под уникальностью подразумевается механизм действия пиоглитазона (снижение инсулинорезистентности через активацию ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR α)), а также взаимодополняющий алоглиптин эффект комбинации в отношении терапии СД2 и связанных кардиометаболических нарушений^{3,4,5}

1. Шестакова М.В., Харахулах М.И., Белолицкий Я.А. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в реальной клинической практике: результаты исследования PROsperity. Сахарный диабет. 2025;28(2):198-209. <https://doi.org/10.14341/DM13238>. 2. Mearns ES, et al. PLoS One. 2015;10(4):e0125879. 3. Wang B, et al. Medicine (Baltimore). 2018;97(46):12633. 4. Del Prato S, et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):786-799. doi:10.1111/dom.13169. 5. Delprato RA. From the triumvirate to the ominous octet. Diabetes. 2009 Apr;58(4):773-95. 6. Tomlinson B, et al. Expert Opin Pharmacother. 2022;23(1):29-42. 7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сукаревой. – 12-й выпуск. – М., 2025. 8. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SimPC - ОЛПП Алоглиптин+Пиоглитазон ЛП-№(000188)-(PT-RU).9. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>.



быть обусловлен тем, что у них заболевание было диагностировано в результате активного скрининга.

Проведенный нами анализ данных отражает особенности реальной клинической практики назначения стартовой терапии СД2 в условиях крупного мегаполиса. Полученные результаты свидетельствуют о приверженности врачей принципам персонализированного подхода, учитывающего возрастные особенности, наличие осложнений диабета и сопутствующей патологии у пациентов с СД2. Препаратом выбора для большинства пациентов с СД2 остается метформин (83,4%), что соответствует современным международным рекомендациям [2, 3]. Вместе с тем у молодых пациентов (до 45 лет) отмечено более частое применение инновационных классов препаратов, особенно арГПП-1 (до 16,1%), что может свидетельствовать о стремлении врачей к достижению не только гликемических, но и органопротективных целей [4, 5]. Кроме того, у молодых пациентов на старте терапии значительно чаще используются препараты инсулина.

С учетом того, что арГПП-1 и ИНГЛТ-2 обладают не только сахароснижающей эффективностью, но и кардио-нефропротективными свойствами, это делает их приоритетной опцией для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [1, 4].

Выявленная нами тенденция к упрощению схем терапии СД2 с увеличением возраста (рост доли монотерапии с 51,6 до 72,5%) говорит о более взвешенном подходе к лечению пожилых пациентов. Это обусловлено снижением функции почек (отмечена умеренная отрицательная корреляция СКФ с возрастом, $r = -0,542$), повышенным риском гипогликемии и необходимостью минимизации полипрагмазии в этой категории больных [6]. Уменьшение частоты назначения метформина в группе 80+ (до 62,2%), вероятно, связано с ограничениями к его приему в зависимости от функции почек: так, препарат противопоказан при СКФ <30 мл/мин./ $1,73$ м² и требует осторожности в применении при СКФ $30-45$ мл/мин./ $1,73$ м² [2].

Наши данные подтверждают, что наличие АССЗ, ХБП и ХСН значимо влияет на выбор стартовой терапии СД2. При ХБП отмечено снижение частоты применения метформина и увеличение доли назначений ИНГЛТ-2, что с учетом их нефропротективного действия соответствует современным клиническим рекомендациям [5]. Аналогично при ХСН отмечено более частое назначение ИНГЛТ-2, обусловленное их положительным влиянием на течение этого заболевания [4]. Обнаруженные различия в клинических характеристиках между мужчинами и женщинами (большие масса тела и ИМТ, более высокий уровень HbA1c у пациентов мужского пола) согласуются с данными эпидемиологических исследований [7]. При этом гендерных различий в выборе классов препаратов и схем терапии нами выявлено не было.

Полученные в нашей работе результаты подчеркивают важность персонализированного подхода к выбору стартовой терапии СД2. У более молодых пациентов с ожирением и высоким метаболическим риском целесообразно рассмотреть назначение арГПП-1 в дополнение к метформину, что согласуется с данными об эффективности этого класса ССП в отношении снижения массы тела и об их кардиопротективных эффектах [4, 5].

Для пожилых больных приоритетными критериями при выборе лечения выступают безопасность и простота схемы приема лекарств; этим можно объяснить то, что при назначении терапии СД2 таким пациентам врачи чаще прибегают к монотерапии и придерживаются более взвешенного подхода к дополнительному использованию других препаратов. При наличии ХБП или ХСН следует отдавать предпочтение ИНГЛТ-2, при наличии АССЗ рассматривать назначение арГПП-1 или ИНГЛТ-2 с доказанной кардиопротективной эффективностью.

Стоит отметить, что полученные данные о реальной практике сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 отражают текущее положение дел, однако не учитывают ряд перспективных подходов, закрепленных в обновленных алгоритмах 2025 года. В частности, новые рекомендации расширяют спектр препаратов первой линии за счет комбинации пиоглитазона с алоглиптином (Инкресинк), особенно у пациентов с высоким кардиометаболическим риском. Этот подход обоснован не только сахароснижающим эффектом, но и комплексным воздействием на сердечно-сосудистые исходы, НАЖБП и долгосрочную стабилизацию гликемии. Так, в алгоритмах 2025 года подчеркивается, что пиоглитазон потенциально имеет преимущества по снижению риска сердечно-сосудистых событий у лиц с АССЗ (преимущественно в отношении снижения риска повторного инсульта) [11]. Более того, данные исследования ACT NOW демонстрируют, что пиоглитазон способен снизить риск манифестации диабета на 72 % у лиц с предиабетом, что подчеркивает его потенциал не только в терапии, но и в профилактике СД2 [12]. А исследования ADOPT и EDICT (2015 и 2025) показали, что по сравнению с метформином и препаратами сульфонилмочевины пиоглитазон обеспечивает более продолжительную компенсацию углеводного обмена. В составе тройной комбинации он позволяет поддерживать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) около 5,7% на протяжении до 6 лет, что особенно важно для долгосрочной стабилизации гликемии. [13-15]

Кардио- и церебропротективные свойства данной комбинации подтверждаются результатами исследований PROactive и IRIS: применение пиоглитазона ассоциировано с уменьшением частоты инфаркта миокарда и инсульта на 24 %, риска повторного ишемического инсульта — на 32 %, а серьезных сердечно-сосудистых событий — на 25 % [16]. Кардио- и церебропротективные эффекты пиоглитазона, продемонстрирован-

ные в исследованиях PROactive и IRIS, могут быть патогенетически обусловлены его влиянием на процессы атеросклероза. Так, по данным исследования PERISCOPE, это единственный пероральный препарат, который достоверно уменьшает объем коронарной атеромы: динамика составила -0,16% против +0,73% в группе сравнения [17]. Результаты исследования CHICAGO также свидетельствуют о положительном влиянии пиоглиитаона на толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ), что служит дополнительным аргументом в пользу его назначения пациентам с высоким кардиоваскулярным риском [18].

Не менее значима эффективность пиоглиитаона при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) - одном из частых коморбидных состояний у пациентов с СД2. Согласно результатам исследования Cusi (2016) [19], на фоне терапии пиоглиитаоном фиброз печени не прогрессировал от начальных стадий в течение длительного периода наблюдения, что делает его одним из наиболее изученных и обоснованных вариантов лечения стеатоза и остановки фиброза.

Фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглиитаона (Инкресинк) объединяет преимущества обоих компонентов и демонстрирует убедительные результаты в исследовании PROsperity. На фоне её применения снижение HbA1c в среднем составило 1,5%, а у пациентов с исходным уровнем HbA1c > 9% эффект достигал 2,8%. При этом цель HbA1c < 7% была достигнута у 80 % пациентов, получавших Инкресинк в дозировке 25 мг + 30 мг/сут. [20]. Помимо улучшения гликемического профиля, терапия способствовала нормализации липидного спектра, снижению индекса НОМА-IR, артериального давления, массы тела и улучшению маркеров НАЖБП. Важно, что безопасность и приверженность к лечению также оказались на высоком уровне: частота нежелательных явлений составила около 1 %, при этом ни у одного пациента не потребовалось отмены препарата из-за побочных эффектов. 94 % пациентов продолжили прием Инкресинка после завершения исследования, а 94 % врачей оценили его

эффективность как «эффективную» или «очень эффективную», что подчеркивает высокую приемлемость комбинации в реальной клинической практике.

Значимым аспектом практической реализации терапии является доступность Инкресинка в Москве по льготным рецептам. Это делает препарат реальным инструментом для врачей столичного здравоохранения, позволяя шире внедрять современные подходы к лечению СД2 с учётом индивидуальных особенностей пациентов. Таким образом, Инкресинк, наряду с другими широко используемыми инновационными сахароснижающими препаратами, может представляться обоснованным выбором в терапии СД2, особенно у пациентов с высоким кардиометаболическим риском, сопутствующей НАЖБП, а также у лиц с недавно выявленным СД2, где критически важна долгосрочная стабилизация гликемии без ущерба для сердечно-сосудистой системы и других органов-мишеней.

Заключение

1. В реальной клинической практике в Москве в основе лечения СД2 лежит принцип персонализированного подхода к стартовой терапии.
2. Метформин остается препаратом выбора для большинства пациентов (83,4%) с СД2. При этом у лиц более молодого возраста чаще применяются современные классы ССП.
3. С увеличением возраста отмечается тенденция к упрощению схем терапии (увеличение доли монотерапии с 51,6 до 72,5%) и снижению частоты использования арГПП-1.
4. Наличие ХБП и ХСН влияет на выбор терапии: в этом случае отмечено уменьшение частоты применения метформина и увеличение частоты назначения иНГЛТ-2, что соответствует современным клиническим рекомендациям.
5. Выбор стартовой терапии СД2 должен учитывать возраст пациента, функцию почек, наличие сопутствующей патологии (АССЗ, ХБП, ХСН) и индивидуальные факторы риска.

Литература/References

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–86. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
2. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: Clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1586–93. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;352(9131):854–65.
4. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776–85. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
6. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of diabetes in older adults: An Endocrine Society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1520–74. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00198>
7. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2016;37(3):278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>
8. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(9):541–49. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508313330902>
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>

11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., и др. 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 I., Shestakova M., Sukhareva O., Mokrysheva N., Andreeva E., Bezlepina O., et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. 12th Edition. Diabetes mellitus. 2025;28(5S):1-175. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM20255S>
12. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al.; ACT NOW Study. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates. Diabetes. 2013 Nov;62(11):3920-6. <https://doi.org/10.2337/db13-0265>
13. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002 Oct;25(10):1737-43. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1737>
14. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, DeFronzo RA. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2015 Mar;17(3):268-75. <https://doi.org/10.1111/dom.12417>
15. Abdul-Ghani M, Puckett C, Abdelgani S, Merovci A, Lavrynenko O, Adams J, et al. Glycemic and non-glycemic benefits of initial triple therapy versus sequential add-on therapy in patients with new-onset diabetes: results from the EDICT study. BMJ Open Diabetes Research & Care. 2025;13:e004981. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2025-004981>
16. Zhou Y, Huang Y, Ji X, Wang X, Shen L, Wang Y. Pioglitazone for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020 May 1;105(5):dgz252. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz252>
17. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al.; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. JAMA. 2008 Apr 2;299(13):1561-73. <https://doi.org/10.1001/jama.299.13.1561>
18. Polonsky T, Mazzone T, Davidson M. The clinical implications of the CHICAGO study for the management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Trends Cardiovasc Med. 2009 Apr;19(3):94-9. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2009.06.002>
19. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016 Sep 6;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774.
20. Шестакова М.В., Харахулах М.И., Белоліпетский Я.А. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в реальной клинической практике: результаты исследования PROsperity. Сахарный диабет. 2025;28(2):198-209. [Shestakova M.V., Kharakhulakh M.I., Belolipetsky Y.A. Assessment of the effectiveness and safety of fixed-dose combination of alogliptin and pioglitazone in real clinical practice: results of the PROsperity study. Diabetes mellitus. 2025;28(2):198-209. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM13238>

Рукопись получена 15.03.2026. Рецензия получена 20.04.2026. Принята к публикации 10.05.2026.

Received: 15.03.2026. Revision Received: 20.04.2026. Accepted: 10.05.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Демидов Н.А. — разработка дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста, редактирование текста.

Демидова Т.Ю. — научная концепция, дизайн исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, редактирование.

Анциферов М.Б. — научная концепция, редактирование текста.

Все авторы принимали участие в утверждении заключительной версии статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay A. Demidov — development of research design, collection of material, analysis of data obtained, writing text, text editing.

Tatiana Yu. Demidova — scientific concept, research design, text editing, approval of the final version of the article, editing.

Mikhail B. Antsiferov — scientific concept, text editing.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидов Николай Александрович ✉ — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова д. 1. ORCID: 0000-0001-8289-0032; e-mail: nicolay13@mail.ru

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

Анциферов Михаил Борисович — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0002-9944-2997; e-mail: antsiferov@rambler.ru

AUTHORS INFO

Nikolay A. Demidov ✉ — Cand. Sci (Med.), associate professor of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia. ORCID: 0000-0001-8289-0032; e-mail: nicolay13@mail.ru

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

Mikhail B. Antsiferov — Dr. Sci. (Med.), professor, chief endocrinologist of the Department of Health of Moscow. ORCID: 0000-0002-9944-2997; e-mail: antsiferov@rambler.ru



© Гиляревский С.Р., 2026



Скрытые возможности профилактики сердечной недостаточности: роль терапии фенофибратом

Гиляревский С.Р.^{1, 2, 3}✉

¹Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, Москва, Россия

²Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Статья посвящена анализу доказательных данных, свидетельствующих о возможности дополнительного снижения риска развития сердечной недостаточности (СН) и ее прогрессирования у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и дислипидемией за счет применения фенофибрата. Рассматривается актуальность проблемы уменьшения остаточного риска осложнений СН у коморбидных больных СД2. Приводятся результаты как клинических, так и экспериментальных исследований, в которых установлено положительное влияние фенофибрата, являющегося агонистом рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, альфа (PPARα), на риск развития и прогрессирования СН, обсуждаются возможные механизмы реализации такого эффекта препарата. Приводятся данные об отличиях терапевтического действия фенофибрата от другого представителя фибратов, которые определяют актуальность его применения в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, сердечная недостаточность, фенофибрат

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.



Для цитирования: Гиляревский С.Р. Скрытые возможности профилактики сердечной недостаточности: роль терапии фенофибратом. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):41–45. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-06>

Hidden opportunities for the prevention of heart failure: The role of fenofibrate therapy

Sergey R. Gilyarevsky^{1, 2, 3}✉

¹S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia

²Russian Gerontology Clinical Research Center – Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The article discusses evidence-based data indicating the potential for additional reduction of the risk of developing heart failure (HF) and its progression in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and dyslipidemia through the use of fenofibrate. The relevance of reducing the residual risk of heart failure-related complications in patients with T2DM is considered. Results of both clinical and experimental studies are presented, demonstrating a beneficial effect of fenofibrate, an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα), on the risk of HF development and progression. Possible mechanisms underlying the beneficial effects of fenofibrate are discussed, which may account for its impact on the risk of HF progression in patients with T2DM. Data are provided on differences between the effects of fenofibrate and those of another representative of the fibrate class, supporting the relevance of its use in clinical practice.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, heart failure, fenofibrat

The author declares no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Gilyarevsky SR. Hidden opportunities for the prevention of heart failure: The role of fenofibrate therapy. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):41–45. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-06>

Введение

Несмотря на существенный прогресс в терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), который в первую очередь обусловлен применением современной четырехкомпонентной ба-

зовой терапии, прогноз пациентов с этим заболеванием в целом в клинической практике остается недостаточно благоприятным [1]. В связи с этим интересны дополнительные фармакологические подходы к улучшению прогноза пациентов с сердечной недостаточностью

(СН). Так, результаты сетевого метаанализа, опубликованного в конце 2025 г., позволяют предположить, что добавление верицигата (растворимого стимулятора гуанилатциклазы) к стандартной четырехкомпонентной базовой терапии приводит к дополнительно снижению риска смерти пациентов с СНнФВ [2]. Однако в настоящее время верицигат, к сожалению, недоступен в нашей стране.

Возможности лекарственной терапии пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) еще более ограничены. На сегодня лишь применение ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2 — дапаглифлозина и эмпаглифлозина) рассматривается в клинических рекомендациях по тактике лечения пациентов с СН Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) как базовая терапия первого ряда [3]. Вероятно, при лечении пациентов с СНсФВ класс рекомендаций будет повышен и для антагонистов минералокортикоидных рецепторов в связи с полученными результатами рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) FINEARTS-HF (Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients with Heart Failure) [4], которые свидетельствуют об эффективности применения финеренона при лечении СН с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса (ФВ). Как бы там ни было, возможности лекарственной терапии СНсФВ более ограничены, чем в случае СНнФВ.

Эффективное лечение и профилактика развития СН представляются крайне важными для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), так как его наличие в 2,4–5,0 раза увеличивает риск развития СН [5]. При этом смертность пациентов с СН и СД примерно на 30% выше, чем у больных с наличием только первого из этих заболеваний [6].

С учетом этого особое внимание привлекают результаты анализа данных участников крупного РКИ ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid (2022) [7], а также крупного обсервационного исследования, выполненного Kim J.Y. et al. (2025) [8], которые дают основания предположить уменьшение риска развития СН при приеме фенофибрат у пациентов с СД2 или метаболическим синдромом [8].

Остановимся на основных результатах двух указанных исследований, существенно расширяющих наши представления о значении применения фенофибрат у пациентов с СД2.

Результаты анализа данных участников исследования ACCORD Lipid

В общей сложности в это исследование были включены 5518 пациентов с СД2 и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 7,5\%$ (медиана возраста 62 года, 31% женщин). У них имелись подтвержденные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) или признаки

клинически значимого атеросклероза, альбуминурия, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) или не менее двух дополнительных факторов риска (дислипидемия, артериальная гипертензия, курение в настоящее время или ожирение). Все исследуемые принимали симвастатин. СН в анамнезе была отмечена лишь у 5% участников. Медиана продолжительности наблюдения достигала 4,7 лет [7].

Результаты, полученные при помощи регрессионного анализа Кокса со стратификацией в зависимости от интенсивности режима гипогликемической терапии (РГГТ), свидетельствовали о статистически значимом снижении комбинированного показателя частоты госпитализации по поводу СН и смертности от осложнений ССЗ в группе пациентов, которым был назначен фенофибрат. Исходы, включенные в этот показатель, развились у 6,9% больных, получавших фенофибрат, против 8,3% в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,82; 95% ДИ: 0,68–1,00; $p = 0,048$). Следует, однако, отметить, что статистически значимое снижение данного показателя наблюдалось только в подгруппе пациентов, у которых применялся стандартный РГГТ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48–0,85), в отсутствие его изменения в подгруппе применения интенсивного ИРГГТ (ОР 1,02; 95% ДИ 0,79–1,33; p для взаимодействия между интенсивностью РГГТ и эффектом приема фенофибрат = 0,017) [7].

Сходные данные были получены и в отношении частоты госпитализаций по поводу СН. Так, только у пациентов, использующих стандартный РГГТ, прием фенофибрат по сравнению с плацебо сопровождался статистически значимым снижением этого показателя (ОР 0,60; 95% ДИ 0,42–0,85) в отсутствие какого-либо положительного эффекта при использовании интенсивного РГГТ (ОР 1,05; 95% ДИ 0,75–1,47; p для взаимодействия = 0,025) [7].

Таким образом у пациентов с СД2, принимавших симвастатин, дополнительное применение фенофибрат сопровождалось снижением комбинированного показателя частоты госпитализаций по поводу СН и смертности от осложнений ССЗ, которое регистрировалось преимущественно в подгруппе стандартного РГГТ [7].

По мнению авторов анализа, отсутствие влияния фенофибрат на риск развития СН в подгруппе интенсивного РГГТ было обусловлено вмешивающимся эффектом такой терапии, которая определяла существенное увеличение риска развития неблагоприятных клинических исходов, включая смертельные. Взаимосвязь между интенсивностью гипогликемической терапии и влиянием фенофибрат на риск развития осложнений СН не могла быть объяснена снижением уровня триглицеридов или других липопротеидов, поскольку изменение этих параметров не зависело от интенсивности РГГТ [7].

Следует отметить, что в пользу релевантности результатов, полученных в ходе анализа данных участни-

ков исследования ACCORD Lipid, указывают и клинические наблюдения за двумя пациентами с СНнФВ, которые использовали другой, селективный фибрат — пемафибрат. Добавление к лечению этого препарата в отсутствие изменений базовой терапии СН (без применения иНГЛТ-2) в обоих случаях сопровождалось существенным уменьшением негативного ремоделирования ЛЖ с существенным увеличением ФВ ЛЖ [9].

При этом следует отметить существенные различия между эффектами фенофибрата и пемафибрата. Так, прием фенофибрата приводил к снижению концентрации как триглицеридов, так и холестерина липопротеидов низкой плотности и аполипопротеина В, в то время как применение пемафибрата в сравнении с плацебо в ходе выполнения исследования PROMINENT вызывало увеличение уровня двух последних параметров [10–13]. Добавим, что к настоящему времени получены убедительные данные о положительном влиянии фенофибрата на риск развития микрососудистых осложнений СД [14].

Подтверждение эффективности применения фенофибрата в клинической практике

Учитывая, что впервые данные о возможном положительном влиянии приема фенофибрата были получены в ходе выполнения вторичного анализа данных участников исследования ACCORD Lipid и это влияние ограничивалось только пациентами в группе стандартного РГГТ, важным было подтверждение полученных результатов в условиях клинической практики, т.е. в ходе выполнения крупного наблюдательного исследования, в котором предпринимались попытки к уменьшению систематических ошибок, неизбежно присущих исследованиям такого типа [8].

Результаты такого исследования были опубликованы Kim J.Y. et al. в 2025 г. Цель исследования, проведенного с использованием национальной базы данных пациентов с СД2 30 лет и старше в Южной Корее, которая была сформирована в период с 2008 по 2022 г., состояла в оценке связи между применением фенофибрата и исходами СН у больных с СД2 [8]. В ходе выполнения анализа после формирования групп со сходными характеристиками при помощи метода propensity score производилось сравнение пациентов, принимавших статины и фенофибрат ($n = 11\,722$) или только статины ($n = 11\,722$). Оценивалась связь между используемой терапией и частотой госпитализаций по поводу СН, а также с исходами, включенными в комбинированный показатель частот госпитализаций по поводу СН и смертности от осложнений ССЗ. Для установления связи между типом гиполлипидемической терапии и риском развития неблагоприятных клинических исходов применялась модель пропорциональных рисков Кокса. Медиана продолжительности периода наблюдения достигала 50,4 мес. В течение этого периода частота госпитализаций по поводу СН в группе сочетанного приема статина и фенофибрата и в группе изолиро-

ванного применения статина составила 3,44 против 4,13 случая на 1000 человеко-лет соответственно (стандартизованное ОР 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,65–0,98). Для комбинированного показателя частоты госпитализаций по поводу СН и смертности от осложнений ССЗ стандартизованное ОР составляло 0,79 (95% ДИ: 0,65–0,96). Результаты анализа чувствительности, который ограничивались участниками с приверженностью терапии $\geq 80\%$, дали основания сделать предположение о несколько более высокой эффективности фенофибрата при соблюдении предписанного режима терапии (стандартизованное ОР для частоты госпитализации по поводу СН 0,63 (95% ДИ: 0,43–0,92), для комбинированного показателя — 0,68 (95% ДИ: 0,48–0,97). Таким образом, результаты крупного исследования клинической практики о связи между приемом фенофибрата и риском развития осложнений СН у пациентов с СД2 и дислипидемией в целом совпали с результатами вторичного анализа данных участников крупного РКИ. Следует, однако отметить, что лишь около 3% участников этого исследования принимали иНГЛТ-2 [8].

В ходе выполнения небольшого РКИ, включившего 126 пациентов с хронической СН (ХСН) и СД2, оценивался эффект фенофибрата по сравнению с контролем в отношении концентрации sICAM-1 (soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) и эндотелина-1, которые могут играть важную роль в развитии и прогрессировании СН, влияя на общее периферическое сопротивление и воспаление. В течение 3 мес. терапии прием фенофибрата вызывал статистически значимое снижение этих показателей [15].

Механизмы прогрессирования сердечной недостаточности, на которые может влиять применение фенофибрата

Среди клеточных и метаболических нарушений, вовлеченных в прогрессирование СН, изменения энергетического метаболизма миокарда рассматриваются как ключевое патогенетическое звено [16]. В физиологических условиях сердце взрослого человека получает большую часть энергии за счет β -окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях. При СН энергетический метаболизм смещается в сторону повышенного использования глюкозы. Такое изменение, первоначально компенсаторное, в итоге приводит к снижению эффективности образования АТФ, стеатозу миокарда, накоплению липотоксических промежуточных продуктов (таких как церамиды и диацилглицеролы), дисфункции митохондрий и прогрессирующему ухудшению сократительной функции сердца [17]. Такая дезадаптивная трансформация метаболизма миокарда определила интерес к фармакологическим подходам, направленным на восстановление окисления жирных кислот, с целью сохранения функции миокарда [16].

Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, альфа (PPAR α), — это активируемый лигандом ядерный рецептор, который регулирует транскрипцию генов, участвующих в окислении жирных кислот, транспорте липидов и митохондриальном биогенезе [18]. В экспериментальных исследованиях на животных были получены данные о том, что активация PPAR α -рецепторов повышает эффективность работы митохондрий, уменьшает стеатоз миокарда, подавляет провоспалительные сигнальные пути и снижает выраженность фиброза сердца [19]. Имеются данные о влиянии применения препаратов, относящихся к классу фибратов (в частности, фенофибрат, безафибрат и клофибрат) на такие пути. Кроме того, в экспериментальных моделях СН применение астрагалозида IV — природного активатора PPAR α — способствовало метаболическому сдвигу от гликолиза к окислению жирных кислот, улучшая энергетический обмен в сердце и уменьшая патологическое его ремоделирование [20]. Следует подчеркнуть, что один из механизмов действия иНГЛТ-2 при СН также реализуется за счет влияния на рецепторы PPAR α , повышая их регуляцию [21], и соответственно положительно влияя на энергообмен миокарда.

Результаты систематического обзора, который объединил данные 19 экспериментальных исследований, подтвердили возможное влияние применения агонистов PPAR α -рецепторов на профилактику или отсрочку развития СН при наличии СД2 [22].

В ходе выполнения экспериментального исследования на мышах в модели СД2 использование фенофибрата вызывало сохранение структурной и функциональной целостности сердца в условиях глюколипотоксичности, обусловленной кардиометаболической дисфункцией у лабораторных животных [23]. Применение фенофибрата уменьшало выраженность стеатоза миокарда, окислительного стресса и последующего апоптоза клеток, которые были обусловлены ожирением и СД. Результаты анализа данных секвенирования РНК на уровне отдельных клеток свидетельствовали о том, что активация PPAR α -рецепторов повышает экспрессию белка LRP1 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 1) в фибробластах сердца. Эти данные указывают на новые потенциальные терапевтические мишени при лечении кардиометаболической дисфункции. Таким образом, полученные результаты подтверждают, что воздействие на рецепторы PPAR α может рассматриваться как перспективная тактика профилактики развития и прогрессирования СН [23].

Не менее важными представляются данные о положительном влиянии фенофибрата на сохранение функции барорефлексов в экспериментальной модели СН, индуцированной введением изопроterenолом, который вызывал развитие СН как за счет прямого воздействия, так и изменения функции барорефлексов [24].

Учитывая, что в последние годы все больше внимания уделяется роли гиперальдостеронизма как фактора, способствующего поражению органов-мишеней при

повышенном [25] и нормальном уровне артериального давления (АД) [26], необходимо упомянуть результаты экспериментального исследования Lebrasseur N.K. et al., опубликованного еще в 2007 г. [27]. В нем оценивалось влияние применения фенофибрата на ремоделирование сердца мышей в модели артериальной гипертензии и гипертрофии ЛЖ, индуцированных альдостероном. Результаты работы свидетельствовали о том, что применение фенофибрата уменьшало выраженность гипертрофии ЛЖ, индуцированной альдостероном, независимо от влияния на артериальное давление, и сопровождалось уменьшением фиброза и изменением внеклеточного матрикса [27].

Имеются данные о том, что обратимое развитие дисфункции эндотелия при ХСН может быть обусловлено повышением активности эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) за счет действия агонистов АМФ-активируемой протеинкиназы. Huang W.P. et al. в рамках проведенного ими клинического исследования (2020) определяли исходное количество циркулирующих ЭПК у пациентов с СН и изучали влияние фенофибрата на активность как циркулирующих ангиогенных клеток, так и поздних ЭПК. Прием исследуемого препарата устранял дисфункцию таких клеток у пациентов с хронической СН, что говорит о возможных преимуществах применения агониста АМФ-активируемой протеинкиназы фенофибрата для улучшения функции эндотелия у пациентов с ХСН [28].

Сходный механизм действия может объяснять и положительный эффект фенофибрата в уменьшении выраженности дисфункции сердца, обусловленной применением доксирубина, которое было подтверждено в экспериментальном исследовании на животных [29].

Заключение

Таким образом, в настоящее время накоплено довольно много доказательной информации, полученной как в ходе выполнения вторичного анализа РКИ, так и крупного наблюдательного исследования клинической практики, а также большого числа экспериментальных исследований на животных, которая доказывает положительное влияние фенофибрата на риск развития и прогрессирования СН у пациентов с СД2 или метаболическим синдромом. Оптимальным было бы подтверждение полученных данных в ходе выполнения специального РКИ, имеющего достаточную статистическую мощност, с оценкой эффектов фенофибрата у пациентов, принимающих иНГЛТ-2. Однако в связи с отсутствием таких работ приведенные в статье сведения о положительном влиянии приема фенофибрата на прогрессирование СН у пациентов, принимающих его по имеющимся в настоящее время показаниям, особенно у лиц с СД2 и метаболическим синдромом, которые, как правило, имеют повышенный риск осложнений ССЗ, обусловленных не только атеросклерозом, но и СН, представляют практический интерес.

Литература/References

- Greene SJ, Xu H, Chiswell K, Felker GM, Lewsey SC, Divanji PH, et al. One-year outcomes in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction prescribed quadruple medical therapy at discharge. *JAMA Cardiol.* 2026;11(3):293–97. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2025.5339>
- van Essen BJ, Ceelen DCH, Ouwkerk W, Teng TK, Tharshana GN, Hew FM, et al. Pharmacologic treatment of heart failure with reduced ejection fraction: An updated systematic review and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86(24):2513–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.054>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al.; or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2024;391(16):1475–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407107>
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):29–34. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90089-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7)
- Noumegni SR, Kaze AD, Bertoni AG, Fonarow GC, Echouffo-Tcheugui JB. Diabetes, functional status, and mortality in chronic heart failure. *Diabetes Care.* 2024;47(11):e88–e89. <https://doi.org/10.2337/dc24-1586>
- Ferreira JP, Vasques-Novoa F, Ferrao D, Saraiva F, Falcao-Pires I, Neves JS, et al. Fenofibrate and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes: Analysis from ACCORD. *Diabetes Care.* 2022;45(7):1584–91. <https://doi.org/10.2337/acc21-1977>
- Kim JY, Kim NH, Lee J, Kim DH, Kim SG. Fenofibrate therapy and risk of heart failure outcomes in patients with Type 2 diabetes: A propensity-matched cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2025;11(7):620–29. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaf053>
- Hida Y, Imamura T, Kinugawa K. Pema-fibrate and cardiac reverse remodeling in patients with systolic heart failure receiving guideline-directed medical therapy. *J Cardiol Cases.* 2024;31(2):42–45. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2024.10.001>
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride lowering with pema-fibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2022;387(21):1923–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
- d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, et al.; FIELD Study Investigators. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: Results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia.* 2014;57(11):2296–303. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3344-3>
- Arai H, Yamashita S, Yokote K, Araki E, Suganami H, Ishibashi S; K-877 Study Group. Efficacy and safety of pema-fibrate versus fenofibrate in patients with high triglyceride and low HDL cholesterol levels: A multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(6):521–38. <https://doi.org/10.5551/jat.44412>
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2)
- Liu M, Lim ST, Song W, Coffman TM, Wang X. Beyond lipids: Fenofibrate in diabetic retinopathy and nephropathy. *Trends Pharmacol Sci.* 2026;47(3):325–41. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2025.07.014>
- Liu X, Zhang J, Zhou W, Liu J, Wang Y. Effect of fenofibrate on blood lipid, sICAM-1, ET-1 and prognosis in chronic heart failure patients complicated with diabetes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2023;69(2):110–14. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.2.18>
- Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1140–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMr063052>
- Li X, Bi X. Integrated control of fatty acid metabolism in heart failure. *Metabolites.* 2023;13(5):615. <https://doi.org/10.3390/metabo13050615>
- Flavell DM, Wootton PT, Myerson SG, World MJ, Pennell DJ, Humphries SE, et al. Variation in the lipoprotein lipase gene influences exercise-induced left ventricular growth. *J Mol Med (Berl).* 2006;84(2):126–31. <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0002-8>
- Kaimoto S, Hoshino A, Ariyoshi M, Okawa Y, Tateishi S, Ono K, et al. Activation of PPAR-α in the early stage of heart failure maintained myocardial function and energetics in pressure-overload heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(2):H305–H313. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00553.2016>
- Dong Z, Zhao P, Xu M, Zhang C, Guo W, Chen H, et al. Astragaloside IV alleviates heart failure via activating PPARα to switch glycolysis to fatty acid β-oxidation. *Sci Rep.* 2017;7(1):2691. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02360-5>
- Wei H, Yin M, Chang J, Feng B, Zhou Q, Li X, et al. Empagliflozin's cardioenergetic protective effects through PPARα pathway modulation in heart failure. *Front Pharmacol.* 2025;16:1636810. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1636810>
- Handford C, Stirling-Barros L, Ganji-Arjenaki M, Mahmod M, Nazarzadeh M, Wamil M. Targeting cardiac metabolism in heart failure with PPARα agonists: A review of preclinical and clinical evidence. *Biomedicines.* 2025;13(9):2080. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13092080>
- Park J, Song H, Moon S, Kim Y, Cho S, Han K, et al. Cardiometabolic benefits of fenofibrate in heart failure related to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):343. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02417-6>
- Dhyani N, Saidullah B, Fahim M, Omanwar S. Fenofibrate ameliorates neural, mechanical, chemical, and electrical alterations in the murine model of heart failure. *Hum Exp Toxicol.* 2019;38(10):1183–94. <https://doi.org/10.1177/0960327119860173>
- Pitt B, Vaidya A. Mineralocorticoid receptor antagonist use in hypertension to prevent heart failure. *JACC Heart Fail.* 2025;13(12):102452. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2025.02.021>
- Thuzar M, Stowasser M. The mineralocorticoid receptor—an emerging player in metabolic syndrome? *J Hum Hypertens.* 2021;35(2):117–23. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00467-3>
- Lebrasseur NK, Duhane TA, De Silva DS, Cui L, Ip PC, Joseph L, Sam F. Effects of fenofibrate on cardiac remodeling in aldosterone-induced hypertension. *Hypertension.* 2007;50(3):489–96. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.092403>
- Huang WP, Yin WH, Chen JS, Huang PH, Chen JW, Lin SJ. Fenofibrate reverses dysfunction of EPCs caused by chronic heart failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13(2):158–70. <https://doi.org/10.1007/s12265-019-09889-y>
- Huang WP, Yin WH, Chen JS, Huang PH, Chen JW, Lin SJ. Fenofibrate attenuates doxorubicin-induced cardiac dysfunction in mice via activating the eNOS/EPC pathway. *Sci Rep.* 2021;11(1):1159. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-80984-4>

Рукопись получена 15.02.2026. Рецензия получена 04.04.2026. Принята к публикации 04.05.2026.

Received: 15.02.2026. Revision Received: 04.04.2026. Accepted: 04.05.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Гиляревский Сергей Руджерович ✉ — д.м.н., профессор. Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, влад. 5. ORCID: 0000-0002-8505-1848; eLIBRARY SPIN: 1683-2709; RESEARCH ID: AAN-4179-2021; e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

AUTHOR INFO

Sergey R. Gilyarevsky ✉ — Dr. Sci. (Med.), professor. Address: 5/2 Botkinskiy Drive, Moscow, 125284, Russia. ORCID: 0000-0002-8505-1848; eLIBRARY SPIN: 1683-2709; RESEARCH ID: AAN-4179-2021; e-mail: sgilarevsky@rambler.ru



© Баирова В.Э., Маярбиева Т.Т., Демидова Т.Ю., 2026



Системы автоматизированного введения инсулина: обзор и современные возможности

Баирова В.Э.[✉], Маярбиева Т.Т., Демидова Т.Ю.

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

В настоящее время все еще существует потребность в изучении и внедрении наиболее эффективных методов терапии пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа с целью снижения риска осложнений заболевания и улучшения качества жизни. Развитие и интеграция систем непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ) и непрерывной подкожной инфузии инсулина позволила разработать более совершенные системы, обеспечивающие автоматизированную подачу инсулина. Они автоматически корректируют вводимую дозу инсулина каждые несколько минут, основываясь на показателях НМГ, что обеспечивает достижение целевых показателей гликемии, при этом значительно снижая нагрузку на пациента. В статье представлен обзор наиболее популярных систем автоматизированного введения инсулина, в том числе систем с открытым исходным кодом, не получивших на данный момент одобрения регулирующих органов. В обзоре подчеркивается, что вне зависимости от типа устройства его клиническая эффективность во многом зависит от успешности освоения пациентом принципов помповой инсулинотерапии и использования всех функций и возможностей систем. При всей технологичности в настоящее время, безусловно, все еще необходимо активное участие пациента в управлении любым способом введения инсулина.

Ключевые слова: системы автоматизированного введения инсулина, гибридные системы закрытого контура, закрытая петля, открытый код, помповая инсулинотерапия

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Баирова В.Э., Маярбиева Т.Т., Демидова Т.Ю. Системы автоматизированного введения инсулина: обзор и современные возможности. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):46–53.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-05>



Automated insulin delivery systems: An overview and current possibilities

Valeriia E. Bairova[✉], Tanzila T. Mayarbieveva, Tatiana Yu. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, there is still a need to study and implement the most effective therapeutic approaches for patients with type 1 diabetes to reduce the risk of diabetes-related complications and improve quality of life. The development and integration of continuous glucose monitoring (CGM) systems and continuous subcutaneous insulin infusion have enabled the creation of more advanced systems that provide automated insulin delivery. These systems automatically adjust the insulin dose every few minutes based on CGM data, helping to achieve glycemic targets while significantly reducing the burden on the patient. This article provides an overview of the most popular automated insulin delivery systems, including open-source systems that have not yet received regulatory approval. The review emphasizes that, regardless of the type of device, clinical effectiveness largely depends on how successfully the patient masters the principles of insulin pump therapy and uses all the functions of the systems. Despite all the technological advances, the patient's active participation in managing insulin delivery currently remains essential.

Key words: automated insulin delivery systems, hybrid closed-loop systems, closed loop, open source, insulin pump therapy

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Bairova VE, Mayarbieveva TT, Demidova TYu. Automated insulin delivery systems: An overview and current possibilities. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):46–53. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-05>

Введение

В настоящее время в мире около 9,5 млн человек страдают сахарным диабетом 1 типа (СД1), и, по прогнозам Международной диабетической ассоциации (International Diabetes Federation, IDF), к 2040 г. это число увеличится до 14,7 млн [1]. При этом лишь не-

большая часть пациентов с СД1 достигают целевых показателей углеводного обмена. Согласно ретроспективному анализу данных программы национально-го обследования питания и здоровья США (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), лишь 25,2% пациентов с СД1 имели уровень гликиро-

ванного гемоглобина (HbA1c) <7% [2]. Таким образом, все еще существует потребность в изучении и внедрении максимально эффективных методов терапии этой группы пациентов с целью снижения риска развития осложнений диабета и улучшения качества жизни.

На сегодня одним из наиболее эффективных и удобных методов интенсифицированной инсулинотерапии является непрерывное подкожное введение инсулина, т.е. помповая инсулинотерапия. Первое появление коммерческих инсулиновых помп пришлось на 1970-е гг., однако широкое распространение они получили только в начале 2000-х гг. Популярность этих устройств продолжает расти, и инсулиновые помпы становятся основой лечения СД1. Как в России, так и во всем мире отмечается неуклонный рост числа пациентов, переходящих на использование инсулиновой помпы вместо базис-болюсной инсулинотерапии. По данным исследования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, с 2016 г. доля пациентов на помповой инсулинотерапии среди детей и подростков выросла на 10% (с 14 до 24%), что в абсолютных значениях означает увеличение с 4549 до 11 305 человек [3].

Настоящей революцией в диабетологии стало появление и развитие систем непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ), которые способствовали обеспечению более строгого контроля гликемии, уменьшению риска гипогликемии и повышению качества жизни пациентов с СД. Благодаря внедрению систем НМГ в клиническую практику больные получили возможность отслеживать изменения уровня глюкозы крови в режиме реального времени и своевременно предпринимать действия с целью предупреждения развития серьезных гипер- или гипогликемий. Устройство НМГ может применяться совместно с инсулиновой помпой или быть встроено в саму инсулиновую помпу. Именно интеграция систем НМГ и непрерывной подкожной инфузии инсулина позволила разработать более совершенные системы, обеспечивающие автоматизированную подачу инсулина.

Традиционная помповая инсулинотерапия

Инсулиновая помпа — это устройство, которое непрерывно доставляет инсулин ультракороткого/сверхбыстрого действия через тонкий катетер, введенный в подкожную жировую клетчатку (ПЖК). В большинстве инсулиновых помп инсулин поступает из помпы к канюле в ПЖК через длинную пластиковую трубку. Также существуют «патч-помпы», не имеющие пластиковой трубки; такие устройства крепятся непосредственно к коже (рис. 1).

Инсулиновые помпы обеспечивают непрерывную подкожную инфузию инсулина ультракороткого действия в течение дня с заранее заданной базальной скоростью для поддержания целевых показателей гликемии вне приема пищи. Для контроля постпрандиальной гипергликемии пациентам необходимо самостоятель-

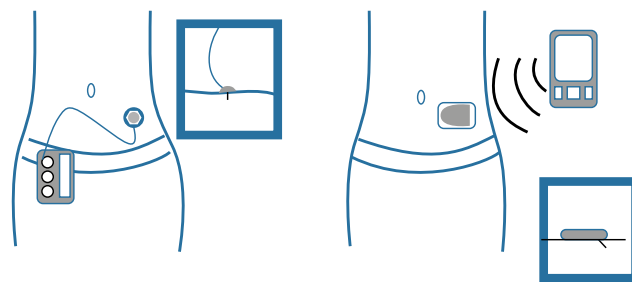


Рисунок 1. Виды инсулиновых помп: инсулиновая помпа с трубкой инфузионного набора, беспроводная патч-помпа. Адаптировано из [4]

Figure 1. Types of insulin pumps: Insulin pump with an infusion set tube, wireless patch pump. Adapted from [4]

но производить болюсные инъекции инсулина перед приемом пищи с помощью помпы, исходя из уровня текущей гликемии, а также количества углеводов в порции. Во многие инсулиновые помпы встроены алгоритмы, помогающие пациентам в расчете дозы болюсного введения (так называемый помощник болюса). Учитывая установленные настройки помповой инсулинотерапии (фактор чувствительности к инсулину, углеводный коэффициент, целевой уровень гликемии, время активности инсулина), а также текущее значение гликемии и количество углеводов на прием пищи, инсулиновая помпа предлагает пациенту введение определенной дозы инсулина. В таких традиционных системах при совместном применении НМГ и инсулиновой помпы сенсор и инсулиновая помпа функционируют как отдельные, не взаимодействующие друг с другом элементы. Решение об изменении скорости подачи базального инсулина или коррекции дозы болюсного введения основывается на данных глюкометра или НМГ, но остается полностью за пациентом [5].

В начале 2000-х гг. появились сенсорные инсулиновые помпы, способные принимать данные от НМГ (SAP — Sensor augmented pump therapy). Такие системы отображают данные НМГ на экране инсулиновой помпы, предоставляя пользователям легкий доступ к показаниям сенсора. Однако все действия, направленные на коррекцию инсулинотерапии, пациент осуществляет самостоятельно. В дальнейшем на основе SAP были разработаны инсулиновые помпы с функцией автоматической остановки подачи инсулина за 30 мин. до прогнозируемой гипогликемии.

В настоящее время наилучший контроль гликемии наблюдается при использовании современных систем автоматизированного введения инсулина (АВИ) с замкнутым контуром.

Системы автоматизированного введения инсулина

Совершенствование технологий НМГ и создание алгоритмов автоматизированной коррекции доз инсулина привело к разработке систем АВИ с замкнутым контуром, которые обеспечивают более тонкий кон-

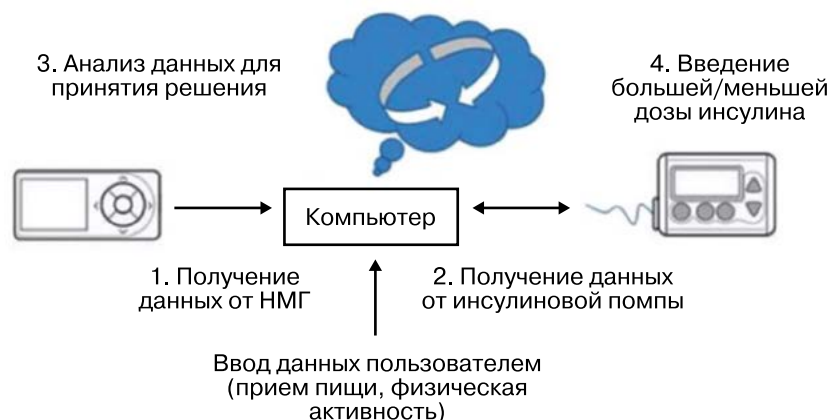


Рисунок 2. Работа системы автоматизированного введения инсулина. Адаптировано из [6]

Figure 2. Operation of the Automated Insulin Delivery (AID) system. Adapted from [6]

Примечание: НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы.

троль гликемии. Системы АВИ автоматически корректируют вводимую дозу инсулина каждые несколько минут, основываясь на показателях НМГ, что обеспечивает достижение целевых показателей гликемии при значительном снижении нагрузки на пациента.

Системы АВИ состоят из трех основных компонентов: инсулиновой помпы, устройства НМГ и алгоритма – своего рода «мозга системы», который анализирует данные, собранные с устройства НМГ и помпы, чтобы определить, необходима ли в настоящий момент коррекция дозы вводимого инсулина (рис. 2). Алгоритм может работать как на отдельном устройстве (например, в OpenAPS, DBLG1), так и быть встроенным непосредственно в помпу (например, в системах Tandem или Medtronic).

В настоящее время большинство систем АВИ представляют собой гибридные системы с замкнутым контуром, в которых подача базального инсулина корректируется автоматически, а введение болюсной дозы инсулина на прием пищи контролируется вручную пациентом. Алгоритм непрерывно корректирует введение инсулина в зависимости от уровня гликемии по данным НМГ, остаточного действия инсулина, потребности в инсулине и других факторов. При этом пользователь должен ввести информацию об углеводах порции, времени приема пищи, а также физической активности. Ввод данных о приеме пищи в гибридных системах остается необходимым, поскольку, несмотря на высокую технологичность, эти системы пока еще не способны имитировать работу поджелудочной железы максимально физиологично. Это связано с небольшой задержкой получения сигнала от устройств НМГ об уровне гликемии интерстициальной жидкости подкожной клетчатки, а также с задержкой в реализации действия препаратов инсулина ультракороткого действия в сравнении с эндогенным инсулином. Данные особенности фармакодинамики вводимого инсулина служат препятствием в применении полностью замкнутых автоматизированных систем АВИ, не требующих активных действий от пациента [7]. Представленные

на сегодняшний день гибридные системы АВИ условно разделяют на коммерческие и некоммерческие системы с открытым кодом «сделай сам» (Do It Yourself).

В настоящее время полностью замкнутые системы АВИ, не требующие ввода данных о приемах пищи и физической активности, проходят клинические испытания в Северной Америке и Европе. Ожидается, что некоторые из них получат одобрение регулирующих органов в ближайшее время.

В разработке также находятся так называемые двухгормональные системы АВИ, в состав которых, помимо инсулина, входят другие гормоны с целью более физиологичной имитации работы поджелудочной железы. Добавление прамлинтида (аналога амилина) способствует замедлению опорожнения желудка, а также подавляет секрецию глюкагона, что способствует снижению колебания гликемии постпрандиально. А системы АВИ с добавлением глюкагона могут обеспечить дополнительную защиту в случае гипогликемических состояний. Однако сложность и высокая стоимость двухгормональных систем ограничивает их развитие [8, 9].

Алгоритмы коммерческих гибридных систем АВИ

На данный момент разработано несколько типов алгоритмов, управляющих коммерческими гибридными системами АВИ. Наиболее популярными из них являются пропорционально-интегрально-дифференциальные контроллеры (ПИД) и управление на основе прогнозирующей модели (МРС).

Алгоритм ПИД корректирует дозу подаваемого инсулина, учитывая три составляющие:

- пропорциональную (П): отклонение текущего уровня глюкозы от цели;
- интегральную (И): как долго и в какой степени уровень гликемии отклонялся от цели за все время (исправляет хроническое отклонение от цели);
- дифференциальную (Д): с какой скоростью изменяется уровень гликемии в настоящее время (предсказывает резкий рост или падение гликемии).

МРС используют индивидуальные параметры модели пациента для расчета дозы инсулина путем минимизации разницы между прогнозируемой моделью концентрацией глюкозы и целевым уровнем глюкозы в течение прогнозируемого горизонта. Таким образом, алгоритм корректирует инсулинотерапию, чтобы привести прогнозируемый уровень глюкозы в целевой диапазон [10].

Обзор коммерческих гибридных замкнутых систем

Коммерческие гибридные системы с замкнутым контуром получили разрешение на использование при СД1 от европейского органа по сертификации (CE) или Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). Эффективность применения гибридных систем АВИ у пациентов с СД1 подтверждена крупными метаанализами. В сравнении с другими видами инсулинотерапии использование гибридных систем было ассоциировано с увеличением времени в целевом диапазоне (TIR) и снижением уровня HbA1c, времени выше целевого диапазона (TAR), времени ниже целевого диапазона (TBR), а также было связано со снижением вариабельности уровня глюкозы крови в отсутствие риска тяжелой гипогликемии или диабетического кетоацидоза [11].

Medtronic 670G/770G

Medtronic MiniMed 670G — первая гибридная система АВИ, доступная в продаже с 2017 г. после получения одобрения от FDA. В эту инсулиновую помпу встроены система НМГ Medtronic Guardian Sensor 3 и алгоритм SmartGuard (усовершенствованный ПИД алгоритм). Устройство НМГ Guardian Sensor 3 может использоваться в течение 7 дней и требует выполнения от 2 до 4 калибровок ежедневно. Medtronic MiniMed 670G автоматически корректирует подачу только базальной дозы в зависимости от значения текущей гликемии каждые 5 мин. автоматически, а также учитывая историю введения инсулина за предыдущие 2–6 дней. Важно отметить, что дозы инсулина, вводимого для коррекции базальной подачи, невелики и не рассчитаны на исправление ошибок в расчете углеводов или пропуск болюса на еду. Таким образом, система не снимает необходимость верного подсчета углеводов при приеме пищи. Medtronic MiniMed 670G считает целевым один фиксированный уровень гликемии, равный 6,7 ммоль/л. В системе также имеется функция перехода в «ручной режим». Последний дает возможность применить систему в качестве традиционной инсулиновой помпы (когда все действия контролируются пользователем) или как помпу с функцией прогнозирования гипогликемии (останавливает подачу инсулина при возникновении гипогликемии). «Ручной режим» в случае необходимости позволяет превратить гибридную замкнутую систему обратно в более простую, понятную и управляемую инсулиновую помпу.

Medtronic 780G

Medtronic 780G — обновленная версия Medtronic 670G. Данная система также известна как усовершенствованная гибридная система с замкнутым контуром. Принципиальной разницей в сравнении со старой моделью является возможность введения автоматических коррекционных микроболусов инсулиновой помпой помимо автоматической коррекции базальной скорости. Автоматическая болюсная коррекция выполняется в том случае, если гликемия в данный момент составляет свыше 6,7 ммоль/л, и при этом уже достигнут максимальный уровень автоматической коррекции базального введения (то есть увеличения базального введения на 200%). При этом при введении коррекционного болюса оценивается вероятность того, что данный микроболус не приведет к развитию гипогликемии через 2 ч после введения на основании текущей гликемии и динамики изменения уровня глюкозы крови. При введении болюса на прием пищи система также прогнозирует вероятность развития гипогликемии, но уже в диапазоне до 4 ч после введения и при необходимости уменьшает или даже отменяет дозу вводимого инсулина. Кроме того, при применении этой модели имеется возможность настроить целевой показатель гликемии (5,5 ммоль/л по умолчанию, 6,1 или 6,7 ммоль/л) или же установить ее временный целевой уровень, равный 8,3 ммоль/л на время физической активности. Medtronic 780G совместима с системой НМГ Medtronic Guardian 3 и Medtronic Guardian 4. Первоначально использование системы MiniMed 780G начинается с «ручного режима», так как алгоритму необходимо как минимум 48 ч для того, чтобы система собрала достаточно данных для адекватной работы автоматического режима (SmartGuard). Лица, осуществляющие уход за пациентом, имеют возможность получать уведомления и данные через приложение CareLink Connect. Система получила одобрение FDA для применения у пациентов с СД1 в возрасте от 7 лет и имеет знак CE для использования у беременных женщин. Анализ данных более 100 000 пользователей в Европе, Африке и на Ближнем Востоке продемонстрировал эффективность и безопасность применения гибридной системы MiniMed 780G в достижении целевых значений гликемии. TIR при использовании системы составило 72,3%, а TBR — 2% [12].

Tandem Control-IQ

Гибридная замкнутая система Tandem Control-IQ состоит из инсулиновой помпы Tandem t: slim X2, системы НМГ Dexcom G6 и алгоритма Control-IQ. Система НМГ Dexcom G6 может использоваться в течение 10 дней. Алгоритм Control-IQ (МРС), встроенный в инсулиновую помпу, способен прогнозировать уровень гликемии на 30 мин. вперед и соответствующим образом каждые 5 мин. корректирует подачу базальной скорости для достижения целевого диапазона 6,3–8,9 ммоль/л. Также при прогнозировании повышения гликемии более 10,0 ммоль/л происходит

введение автоматического корректирующего болюса, а при показателях гликемии менее 3,9 ммоль/л подача инсулина останавливается. Алгоритм позволяет устанавливать более высокий целевой диапазон глюкозы при введении информации о физической активности (7,8–8,9 ммоль/л), а также на ночное время (6,3–6,7 ммоль/л). У пользователей имеется возможность создать до 6 индивидуальных профилей с индивидуальными параметрами. Отличительной чертой данной системы АВИ является то, что алгоритм отталкивается от исходно установленной базальной скорости, которую использует в качестве отправной точки для изменения подачи инсулина. Наряду с этим система Control-IQ предоставляет возможность введения болюсной дозы инсулина через приложение для смартфона [7]. Система была одобрена FDA в 2019 г. для использования у людей с СД1 в возрасте от 14 лет, а также имеет знак CE для применения у больных СД1 от 6 лет и старше. В проспективном исследовании De Meulemeester J. et al. были исследованы данные 473 взрослых, начавших применить гибридную систему Tandem Control-IQ. Спустя 12 мес. использования Tandem Control-IQ TIR достоверно увеличилось с 58,8% (95% доверительный интервал (ДИ): 56,7–60,9) до 70,9% (95% ДИ: 69,1–72,8). Кроме того, было отмечено улучшение уровня HbA1c от 7,4% (95% ДИ: 7,3–7,5) до 6,7% (95% ДИ: 6,6–6,8). TBR при этом сократилось с 4,2% (95% ДИ: 3,9–4,6) до 1,9% (95% ДИ: 1,8–2,1) (для всех показателей $p < 0,001$) [13].

CamAPS FX

Гибридная система CamAPS FX представляет собой приложение с встроенным алгоритмом MPC для устройств Android и применяется с инсулиновыми помпами DANA Diabecare RS, DANA-i и Ypsomed Ypsopump в сочетании с устройствами НМГ Dexcom G6 и Libre 3. Данные между НМГ, инсулиновой помпой и алгоритмом передаются через Bluetooth-соединение. Первоначальная настройка системы требует данных о весе и суточной дозе инсулина. Далее алгоритм автоматически вычисляет и динамически подстраивает фактор чувствительности к инсулину, углеводные коэффициенты и время активности инсулина. Система корректирует введение базальной дозы каждые 8–12 мин. CamAPS FX позволяет устанавливать несколько целевых значений гликемии (от 4,4 до 11,0 ммоль/л), которые можно задавать на разное время. Система имеет знак CE для использования у пациентов с СД1 в возрасте от 1 года и старше, а также получила одобрение FDA для применения у больных с СД1 от 2 лет и старше, в том числе во время беременности [14]. Alwan H. et al. проанализировали данные 1800 пользователей системы CamAPS FX: согласно полученным результатам, TIR в этой выборке в среднем равнялось 72,6%. Кроме того, была отмечена тенденция к увеличению TIR с возрастом: от 66,9% у пользователей ≤ 6 лет до 81,8% у пользователей ≥ 65 лет. Среднее значение TBR составило 2,3% [15].

Diabeloop Generation 1 (DBLG1)

Система Diabeloop Generation 1 (DBLG1) состоит из инсулиновой помпы Kaliedo, системы НМГ Dexcom G6 и алгоритма DBLG1 на специальном смартфоне (самообучающийся MPC алгоритм с использованием искусственного интеллекта). Система получает данные от НМГ каждые 5 мин. через Bluetooth-соединение и регулирует дозу вводимого инсулина за счет базальной автокоррекции или подачи микроболусов. При этом алгоритм постепенно подстраивается под физиологические особенности пациента за счет самообучения. Для настройки системы требуется ввести только 4 параметра: массу тела, общую суточную дозу инсулина, среднее количество употребляемых углеводов за прием пищи и безопасный базальный профиль (на случай перехода на ручной режим). Возможно настроить целевую гликемию и агрессивность работы системы. Также для пользователей доступно применение «дзен» режима с целью временного повышения целевого уровня гликемии (например, при вождении, на экзаменах). DBLG1 предоставляет возможность анализировать данные с НМГ в реальном времени через платформу MyDiabeloop. Примечательно, что пациенты могут использовать трубки инфузионной системы разной длины; таким образом, имеется возможность положить ее в карман или применять как «патч-помпу». Система DBLG1 получила маркировку CE для использования у взрослых с СД1. Ретроспективный анализ 3706 пациентов с СД1, применявших DBLG1, доказал эффективность данной гибридной системы в достижении целевых показателей углеводного обмена. В исследуемой группе медианное TIR составило 72,1% (95% ДИ: 65,0–78,9), минимизированное TBR (менее 3,9 ммоль/л) до 0,9% (95% ДИ: 0,5–1,7). Более того, медианное время использования системы в режиме закрытой петли равнялось 95% (95% ДИ: 89,1–97,4), что свидетельствует об удобстве ее применения [16].

Omnipod 5

В системе Omnipod 5 резервуар с инсулином и стальная или тефлоновая канюля встроены в устройство и крепятся непосредственно к коже. Гибридная система состоит из «пода», «персонального диабет менеджера» (ПДМ) и устройства НМГ Dexcom G6. «Под» — это одноразовая беспроводная инсулиновая помпа с встроенной инфузионной канюлей, а ПДМ — беспроводное портативное устройство для настройки, введения болюсов и отображения данных. Ввиду того что алгоритм встроен в саму помпу, даже в случае утери ПДМ «под» продолжит корректировать базальный инсулин в автоматическом режиме на основе данных НМГ. Однако подача болюсного инсулина на прием пищи будет невозможна. К важным преимуществам модели также относится возможность не снимать патч-помпу для купания или плавания, поскольку помпа имеет класс водонепроницаемости IP28 и может находиться под водой в течение 60 мин. Для инициации работы автоматического режима необходим лишь ввод желаемого целевого диапазона гликемии, к которому

будет стремиться устройство. Omnipod 5 использует алгоритм MPC для расчета микроболусов инсулина, которые вводятся каждые 5 мин. на основе данных об уровне глюкозы, полученных от НМГ, и прогнозируемых значений гликемии на 60-минутном горизонте [17]. В исследовании Brown S.A. et al. с участием 240 человек с СД1 отмена стандартной инсулинотерапии и последующее трехмесячное использование системы Omnipod 5 в автоматическом режиме приводило к увеличению TIR j_n 64,7 до 73,9% у взрослых и от 52,5 до 68,0% у детей [18]. В настоящее время система одобрена FDA для лечения пациентов с СД1 в возрасте от 6 лет и старше и больных с СД2 от 18 лет, имеет знак CE для лечения пациентов от 2 лет и старше.

Коммерческие гибридные системы АВИ эффективно используются для улучшения показателей TIR при СД1 без увеличения частоты случаев тяжелых гипогликемий, в том числе в реальных условиях. В метаанализе 28 рандомизированных контролируемых исследований, включившем 2446 пациентов с СД1, сравнивалась эффективность применения 7 различных гибридных систем АВИ: MiniMed 670G, MiniMed 780G, Control-IQ, CamAPS FX, DBLG-1, DBLHU и Omnipod 5. Следует отметить, что все гибридные системы значимо увеличили TIR по сравнению с подкожной инсулинотерапией без НМГ. Однако лидером в увеличении TIR оказалась система MiniMed 780G: при ее применении данный показатель увеличился на 21,59% (95% ДИ: 17,64–25,53), превзойдя системы Control-IQ (+16,49%; 95% ДИ: 11,72–21,25), MiniMed 670G (+14,10%; 95% ДИ: 10,99–17,22), CamAPS FX (+12,64%; 95% ДИ: 8,06–17,23) и DBLG1 (+10,90%; 95% ДИ: 5,72–16,08). Также система DBLG1 обеспечила наибольшее уменьшение времени ниже целевых значений по сравнению с инсулинотерапией без НМГ (–3,69%; 95% ДИ: от 5,2 до 2,19), превзойдя остальные исследуемые системы [19].

Немаловажными являются и психологические преимущества использования систем АВИ. Согласно метаанализу Godoi A. et al., применение гибридных замкнутых систем более 3 мес. было ассоциировано со снижением уровня дистресса, связанного с диабетом. Кроме того, при их использовании наблюдалась тенденция к уменьшению страха пациентов перед гипогликемическими состояниями [20].

Несмотря на доказанную эффективность и безопасность систем АВИ, уровень их использования в мире и доступность на сегодня остаются низкими. В настоящее время менее 1% пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии, применяют лечение с помощью этих систем, что обусловлено их высокой стоимостью и сложностью их внедрения [21].

Системы АВИ с открытым кодом

Длительность процессов утверждения коммерческих систем АВИ, а также ограничения их доступности и высокая стоимость привели к активным действиям

со стороны заинтересованных пациентов, а именно к разработке самодельных систем АВИ с открытым исходным кодом – «Do It Yourself (DIY)-систем».

Широкое распространение DIY-системы получили благодаря деятельности сообщества WeAreNotWaiting («Мы не ждем»), объединяющего заинтересованных больных СД1 и их близких, которые собственноручно создают технологии для управления диабетом и публикуют их для общего открытого доступа [22]. Так, пациентка с СД1 Дана Льюис в поисках способа получения надежных оповещений тревоги от НМГ совместно с Джоном Костик создали алгоритм, который способен прогнозировать уровень глюкозы крови и сигнализировать о возможной гипо- гипергликемии. Таким образом, они непреднамеренно создали систему «открытого контура». «Замкнуть» контур удалось благодаря партнерству с Беном Уэстом, который провел обратный инжиниринг (расшифровку) протоколов работы некоторых инсулиновых помп. Таким образом, стало возможным передавать команды от внешнего алгоритма напрямую к инсулиновой помпе. Затем исследователи опубликовали готовую систему в открытом доступе. В результате в 2014 г. появилась первая некоммерческая система АВИ с закрытым контуром OpenAPS (открытая искусственная поджелудочная железа). В дальнейшем были разработаны и другие известные системы АВИ с открытым кодом – AndroidAPS, Loop, OMNIA [23]. Популярность DIY-систем продолжает расти, и в настоящее время более 10 000 человек по всему миру используют системы АВИ с открытым исходным кодом.

Алгоритмы с открытым кодом и коммерческие системы схожи по своему функционированию. Однако при применении систем с открытым кодом доступно больше параметров для коррекции самим пациентом. Также пользователь имеет более широкий выбор инсулиновых помп, систем НМГ и видов алгоритмов при решении перехода на данные системы в сравнении с коммерческими. Кроме того, тестирование и обновление систем АВИ с открытым кодом мотивированными пользователями осуществляется гораздо быстрее коммерческих, так как для их использования отсутствует необходимость проведения длительных клинических исследований и получения одобрения от правовых органов.

Работа алгоритмов некоммерческих систем АВИ с закрытым контуром учитывает такие факторы, как уровень глюкозы крови и его динамику, целевую гликемию, углеводные коэффициенты, фактор чувствительности к инсулину, базальную скорость, время активности инсулина, количество активного инсулина в данный момент, а также активные углеводы. Система OpenAPS использует алгоритм Oref (OpenAPS Reference Design), который, в свою очередь, подразделяется на два вида – Oref0 и Oref1. Оба алгоритма осуществляют коррекцию базального введения инсулина и стремятся приблизить уровень гликемии к целевому. Помимо этой функции, алгоритм Oref1 отвечает за подачу микроболусов при употреблении пищи

и в процессе усвоения углеводов. Когда процесс усвоения углеводов завершен, система вновь начинает использовать алгоритм Oref0 в качестве основного. В Android APS применяется алгоритм Dynamic ISF (Dynamic Insulin Sensivity Factor), который, кроме Oref0 и Oref1 (изменения базальной скорости и подачи микроболюсов), дает возможность изменять фактор чувствительности к инсулину. В системе Loop используется свой собственный алгоритм, который также автоматически регулирует введение инсулина с помощью изменения базальной скорости и подачи микроболюсов [24].

В последнее время увеличивается количество исследований, подтверждающих эффективность систем АВИ с открытым кодом. В исследовании Wang Q. et al. использование Android APS ассоциировалось с улучшением гликемического контроля в отсутствие увеличения частоты гипогликемий по сравнению с применением сенсорной помпы. Через 3 мес. использования Android APS наблюдалось увеличение времени нахождения в более узком целевом диапазоне (T1TR) ($60,52 \pm 14,57$ против $56,20 \pm 17,22\%$, $p < 0,05$) и T1R ($79,12 \pm 11,24$ против $77,37\%$ [IQR 64,51–85,87], скорректированная разница 3,42%; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой пациентов, применявших сенсорную инсулиновую помпу. Более того, TBR оказалось ниже в группе Android APS, чем в контроле ($4,05\%$ [IQR 2,52–6,78] против $5,68\%$ [IQR 2,69–10,11]; скорректированная разница -1,17%; $p < 0,05$) [25].

Важным фактором успеха в достижении целевых значений показателей гликемии у пациентов, использующих системы АВИ с открытым контуром, также может являться врачебное и техническое сопровождение пациентов. В исследовании Samuel P. et al. 248 пациентам, находящимся на традиционной помповой инсулинотерапии или инсулинотерапии в режиме многократных инъекций, были не только настроены системы автоматического введения инсулина с открытым кодом (Loop, iAPS или Android APS), но и организовано бесплатное техническое обслуживание и наблюдение врачей клиники. Такой подход сопровождался повышением T1R с 64 до 80% ($p < 0,0001$), снижением TBR с 3,5 до 2,5% ($p = 0,001$) и HbA1c с 7,2 до 6,7% ($p < 0,0001$) [26].

Применение автоматизированных систем с открытым кодом встречает ряд юридических и этических проблем, связанных с отсутствием одобрения регулирующих органов. Пациенты не находят поддержки со стороны медицинского сообщества, лишь небольшая доля врачей информирована о механизмах работы алгоритма и поддерживает использование данных систем. Так, в исследовании Климонтова В.В. с соавт. в ходе опроса было выяснено, что лишь 27% пользователей получают поддержку со стороны лечащего врача при использовании системы АВИ с открытым кодом, 35% респондентов отметили нейтральное отношение врача к системе, а в 18% случаях врач даже не был осведомлен об использовании системы пациентом [27]. Таким образом, вся ответственность за использование

таких систем ложится на пациента, и возникающие при их применении проблемы решаются самостоятельно или за счет поддержки со стороны онлайн-сообществ. Регуляторные органы не дают право медицинским работникам назначать данные системы. Однако в консенсусном отчете Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) за 2026 г. подчеркивается, что специалисты должны продолжать оказывать поддержку людям, использующим системы АВИ с открытым кодом и уважать право человека на выбор в отношении своего лечения.

Не исключены и технические проблемы при эксплуатации подобных систем. Плохое соединение или потеря связи между компонентами DIY-системы может поставить под угрозу безопасность больного. Однако при потере связи система возвращается к заданным настройкам разомкнутого контура. Поэтому пользователям принципиально важно сохранять знания и умения применения традиционной помповой инсулинотерапии, чтобы при необходимости быть готовыми перейти на ручной режим управления систем. Более того, сама «сборка» системы требует хорошей технической подкованности. Таким образом, системы с открытым кодом имеют не только ряд преимуществ, но и свои недостатки. Тем не менее врачи-эндокринологи должны иметь достаточную компетентность в отношении систем АВИ с открытым кодом для обеспечения безопасного ведения данной группы пациентов.

Заключение

Технологии помповой инсулинотерапии развиваются с неумолимой скоростью и обладают клиническим преимуществом в отношении улучшения исходов у пациентов с диабетом. В настоящее время наибольшей эффективностью и безопасностью обладают системы АВИ с закрытым контуром. Благодаря непрерывному анализу данных НМГ и соответствующему изменению доз введения инсулина алгоритмом, пациенты, использующие такие системы, получают возможность облегчить бремя заболевания и повысить качество жизни. Однако стоит подчеркнуть, что клиническая эффективность все еще во многом зависит от успешности освоения пациентом принципов помповой инсулинотерапии и использования всех функций и возможностей системы вне зависимости от типа устройства. При всей технологичности в настоящее время, безусловно, все еще необходимо активное участие пациента в управлении любым способом введения инсулина. Кроме того, принципиально важно усовершенствование знаний и компетенций врачей-эндокринологов в отношении диабетических технологий, в особенности систем АВИ с закрытым контуром. При соблюдении этих условий применение этих систем становится надежным инструментом эффективного и безопасного достижения компенсации углеводного обмена, а также повышения качества жизни пациентов.

Литература/References

- Ogle GD, Wang F, Haynes A, Gregory GA, King TW, Deng K, et al. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025;225:112277. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112277>
- Hankosky ER, Schapiro D, Gunn KB, Lubelczyk EB, Mitroi J, Nelson DR. Gaps remain for achieving HbA1c targets for people with type 1 or type 2 diabetes using insulin: Results from NHANES 2009–2020. *Diabetes Ther.* 2023;14(6):967–75. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01399-0>
- 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 Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104–123 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Berget C, Messer LH, Forlenza GP. A clinical overview of insulin pump therapy for the management of diabetes: Past, present, and future of intensive therapy. *Diabetes Spectr.* 2019;32(3):194–204. <https://doi.org/10.2337/ds18-0091>
- Ambalavanan J, Isaacs D, Lansang MC. Diabetes technology: A primer for clinicians. *Cleve Clin J Med.* 2024;91(6):353–60. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23073>
- Marshall DC, Holloway M, Koror M, Woodman J, Brackenridge A, Hussain S. Do-It-Yourself artificial pancreas systems in type 1 diabetes: Perspectives of two adult users, a caregiver and three physicians. *Diabetes Ther.* 2019;10(5):1553–64. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00679-y>
- Peacock S, Frizelle I, Hussain S. A systematic review of commercial hybrid closed-loop automated insulin delivery systems. *Diabetes Ther.* 2023;14(5):839–55. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01394-5>
- Castellanos LE, Balliro CA, Sherwood JS, Jafri R, Hillard MA, Greux E, et al. Performance of the insulin-only iLet bionic pancreas and the bihormonal iLet using dasiglucagon in adults with type 1 diabetes in a home-use setting. *Diabetes Care.* 2021;44(6):e118–e120. <https://doi.org/10.2337/dc20-1086>
- Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, Yale JF, Rutkowski J, Bossy A, et al. A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care.* 2020;43(3):597–606. <https://doi.org/10.2337/dc19-1922>
- El Youssef J, Castle J, Ward WK. A review of closed-loop algorithms for glycemic control in the treatment of type 1 diabetes. *Algorithms.* 2009;2(1):518–32. <https://doi.org/10.3390/a2010518>
- Fan W, Deng C, Xu R, Liu Z, Leslie RD, Zhou Z, Li X. Efficacy and safety of automated insulin delivery systems in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab J.* 2025;49(2):235–51. <https://doi.org/10.4093/dmj.2024.0130>
- Choudhary P, Arrieta A, van den Heuvel T, Castaneda J, Smaniotto V, Cohen O. Celebrating the data from 100,000 real-world users of the MiniMed™ 780G system in Europe, Middle East, and Africa collected over 3 years: From data to clinical evidence. *Diabetes Technol Ther.* 2024;26(S3):32–37. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0433>
- De Meulemeester J, Keymeulen B, De Block C, Van Huffel L, Taes Y, Ballaux D, et al. One-year real-world benefits of Tandem Control-IQ technology on glucose management and person-reported outcomes in adults with type 1 diabetes: A prospective observational cohort study. *Diabetologia.* 2025;68(5):948–60. <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06366-x>
- Benhalima K, Jendle J, Beunen K, Ringholm L. Automated insulin delivery for pregnant women with type 1 diabetes: Where do we stand? *J Diabetes Sci Technol.* 2024;18(6):1334–45. <https://doi.org/10.1177/19322968231223934>
- Alwan H, Wilinska ME, Ruan Y, Da Silva J, Hovorka R. Real-world evidence analysis of a hybrid closed-loop system. *J Diabetes Sci Technol.* 2025;19(2):385–89. <https://doi.org/10.1177/19322968231185348>
- Benhamou PY, Adenis A, Lebbad H, Tourki Y, Heredia MB, Gehr B, et al. One-year real-world performance of the DBLG1 closed-loop system: Data from 3706 adult users with type 1 diabetes in Germany. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(6):1607–13. <https://doi.org/10.1111/dom.15008>
- Cobry EC, Berget C, Messer LH, Forlenza GP. Review of the Omnipod® 5 automated glucose control system powered by Horizon™ for the treatment of type 1 diabetes. *Ther Deliv.* 2020;11(8):507–19. <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0055>
- Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, Pinsker JE, Levy CJ, Criegio AB, et al.; Omnipod 5 Research Group. Multicenter trial of a tubeless, on-body automated insulin delivery system with customizable glycemic targets in pediatric and adult participants with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1630–40. <https://doi.org/10.2337/dc21-0172>
- Di Molfetta S, Di Gioia L, Caruso I, Cignarelli A, Green SC, Natale P, et al. Efficacy and safety of different hybrid closed loop systems for automated insulin delivery in people with type 1 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(6):e3842. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3842>
- Godoi A, Reis Marques I, Padrao EMH, Mahesh A, Hespanhol LC, Riceto Loyola Junior JE et al. Glucose control and psychosocial outcomes with use of automated insulin delivery for 12 to 96 weeks in type 1 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):190. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01144-4>
- Garg SK, McVean JJ. Development and future of automated insulin delivery (AID) systems. *Diabetes Technol Ther.* 2024;26(S3):1–6. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0467>
- Jansky B, Langstrup H. Device activism and material participation in healthcare: retracing forms of engagement in the -WeAreNotWaiting movement for open-source closed-loop systems in type 1 diabetes self-care. *Biosocieties.* 2022:1–25. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1057/s41292-022-00278-4>
- Lewis D. History and perspective on DIY closed looping. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):790–93. <https://doi.org/10.1177/1932296818808307>
- Шшин К.С., Климонтов В.В. Системы автоматизированного введения инсулина с открытым кодом: преимущества, ограничения и вызовы в лечении сахарного диабета. Сахарный диабет. 2023;26(4):352–362. [Shishin KS, Klimontov VV. Open source automated insulin delivery systems: Benefits, limitations and challenges in diabetes care. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2023;26(4):352–362 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM13022>
- Wang Q, Li X, Zhang W, Wang H, Tang J, Ding Y, et al. Effectiveness of open-source Android artificial pancreas systems for glucose management in patients with type 1 diabetes: A real-world study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2025;16:20420188251350210. <https://doi.org/10.1177/20420188251350210>
- Samuel P, Khan N, Klein G, Skobkarev S, Mammon B, Fournier M, et al. Open-source artificial pancreas systems are safe and effective when supported in-clinic: Outcomes in 248 consecutive type 1 diabetes clients. *Can J Diabetes.* 2024;48(1):59–65.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2023.09.003>
- Климонтов В.В., Шшин К.С. Системы автоматизированного введения инсулина с открытым кодом: опыт российских пациентов. Сахарный диабет. 2023;26(6):615–618. [Klimontov VV, Shishin KS. Open source automated insulin delivery systems: Experience of russian patients. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2023;26(6):615–618 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM13033>

Рукопись получена 29.01.2026. Рецензия получена 06.04.2026. Принята к публикации 10.04.2026.

Received: 29.01.2026. Revision Received: 06.04.2026. Accepted: 10.04.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Байрова В.Э. — сбор материала, написание текста.

Маярбиева Т.Т. — сбор материала, написание текста.

Демидова Т.Ю. — концепция, научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи, редактирование.

Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и формировании заключительной версии статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Valeriia E. Bairova — writing of the article, data processing.

Tanzila T. Mayarbieveva — data processing, writing of the article.

Tatiana Yu. Demidova — article concept, scientific leading, approval of the manuscript for publication.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Байрова Валерия Эдуардовна ✉ — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

Маярбиева Танзила Тимурхановна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ, ORCID: 0009-0006-2826-4659; e-mail: maarbievatanzila@gmail.com.

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

AUTHORS INFO

Valeriia E. Bairova ✉ — assistant at Department of endocrinology of the Institute of clinical medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia. ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

Tanzila T. Mayarbieveva — assistant at Department of endocrinology of the Institute of clinical medicine, ORCID: 0009-0006-2826-4659; e-mail: maarbievatanzila@gmail.com.

Tatiana 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





© Надыбина М.Н., Теплова А.С., Оболенский В.Н., 2026



Роль мочевой кислоты в прогрессии синдрома диабетической стопы: факторы риска и подходы к терапии

Надыбина М.Н.✉, Теплова А.С., Оболенский В.Н.

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

Синдром диабетической стопы (СДС) и подагра нередко сочетаются у пациентов с сахарным диабетом (СД), при этом гиперурикемия (ГУ) выступает ключевым фактором прогрессирования поражения нижних конечностей и системных нарушений. В данном обзоре литературы представлен анализ патогенетической роли мочевой кислоты (МК) в развитии СДС, освещено ее влияние на воспаление, нейропатию и риск ампутаций (последний пункт остается малоизученным в научной литературе). Ключевые механизмы влияния ГУ на СДС включают избыточное поступление пуринов с пищей, нарушение транспорта МК, активацию провоспалительных путей, усугубляющих диабетическую нейропатию и способствующих хронизации язвенных дефектов. Особое внимание уделено коморбидным состояниям, таким как сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек, которые также ухудшают исходы СДС и увеличивают летальность. В разделе терапии представлены основные современные стратегии снижения уровня МК. Подчеркивается необходимость скрининга МК у всех пациентов с СДС для прогнозирования исходов, персонализации терапии и снижения риска ампутаций.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, синдром диабетической стопы, мочевая кислота, диабетическая язва стопы

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Надыбина М.Н., Теплова А.С., Оболенский В.Н. Роль мочевой кислоты в прогрессии синдрома диабетической стопы: факторы риска и подходы к терапии. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):54–62.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-07>



The role of uric acid in the progression of diabetic foot syndrome: Risk factors and treatment approaches

Margarita N. Nadybina ✉, Anna S. Teplova, Vladimir N. Obolenskiy

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diabetic foot syndrome (DFS) and gout are interrelated diseases that often accompany diabetes mellitus, where hyperuricemia is a key risk factor for the progression of lower limb damage and systemic disorders. This literature review analyzes the pathogenetic role of uric acid in the development of DFS, emphasizing its effect on inflammation, neuropathy, and amputation risk, while the effect of uric acid on amputations remains poorly understood in the literature. The key mechanisms of hyperuricemia influence on diabetes include excessive intake of purines from food, impaired uric acid transport, activation of proinflammatory pathways that exacerbate diabetic neuropathy and contribute to the chronization of ulcerative defects. Special attention is paid to comorbid conditions such as cardiovascular diseases and chronic kidney disease, which also worsen the outcomes of DFS and increase mortality. The therapy section presents the main modern strategies for reducing uric acid levels. This review emphasizes the need for uric acid screening in all patients with DFS to predict outcomes, personalize therapy, and reduce the risk of amputations.

Key words: gout, hyperuricemia, diabetic foot syndrome, uric acid, diabetic foot ulcer

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Nadybina MN, Teplova AS, Obolenskiy VN. The role of uric acid in the progression of diabetic foot syndrome: Risk factors and treatment approaches. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):54–62.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-07>

Введение: эпидемиология гиперурикемии и подагры

Подагра — системное заболевание, которое характеризуется отложением в тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией

(ГУ), в связи с чем развивается местное и системное воспаление, обусловленное также экзогенными и генетическими факторами. Согласно глобальным оценкам, в мире насчитывается около 53,9 млн пациентов с подагрой; частота заболевания составляет

652,2 случая на 100 000 человек с наиболее высокими показателями в странах с высоким доходом. Известно также, что болезнь существенно встречается чаще у мужчин, а пик ее распространенности приходится на 60–70 лет [1].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями ключевым фактором риска подагры выступает ГУ, которая диагностируется при уровне мочевой кислоты (МК) в крови ≥ 404 ммоль/л ($\geq 6,8$ мг/дл). Вместе с тем кристаллы МУН в тканях могут формироваться уже при уровне МК >360 мкмоль/л. Известно, что при сывороточной концентрации МК <360 мкмоль/л риск манифестации подагры в ближайшие 15 лет составляет 1,12%, а при уровне >600 мкмоль/л — уже 48%. Поэтому в последние десятилетия наблюдается рост интереса к проблеме ГУ во всем мире, что связано с глобальными изменениями образа жизни и питания населения [2].

Отдельного внимания заслуживает экономическая значимость проблемы. Ведение пациентов с ГУ и подагрой требует существенных затрат со стороны системы здравоохранения, особенно в первый год после установления диагноза и при неконтролируемом течении заболевания. Прогнозируется, что к 2060 г. смертность, связанная с подагрой и сопутствующими заболеваниями, может увеличиться на 55%; это подчеркивает значимость ранней диагностики и эффективного контроля ГУ на уровне всей популяции [1].

Сама по себе ГУ не всегда приводит к подагре, хотя длительное время ранее считалось, что это неразрывно связанные состояния. Тем не менее это лишь одно из проявлений заболевания. Особую настороженность в современной клинической практике вызывает устойчивая ассоциация ГУ с метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, хроническая болезнь почек (ХБП) и нефролитиаз, а также сахарный диабет 2-го типа (СД2) и его осложнения, в особенности синдром диабетической стопы (СДС). Эти коморбидные состояния не только характеризуются общими факторами риска (нерациональное избыточное питание, малоподвижный образ жизни, курение, генетическая предрасположенность), но и находятся в сложной патофизиологической взаимосвязи с ГУ, которая усугубляет системное воспаление и повышает риски острых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и общей смертности.

Известно, что распространенность СД2 среди больных подагрой составляет более 25%, а среди пациентов с ГУ эта цифра даже больше (по некоторым данным, 33%), что подчеркивает роль МК как потенциального фактора риска СД2 независимо от клинических проявлений [1]. СДС является одним из самых тяжелых и экономически дорогостоящих осложнений диабета. Это комплекс структурно-функциональных изменений периферических нервов, сосудов и костно-

суставного аппарата стопы у пациентов с СД, на фоне которых даже минимальная травма может закончиться хронической раной и утратой конечности. СДС зачастую объединяет нейропатическое, ишемическое и инфекционное поражение тканей стопы, приводящее к образованию язв, а впоследствии гангрене и ампутациям. Эти повреждения развиваются постепенно и часто бессимптомно, что определяет позднюю диагностику и обращение за медицинской помощью уже на стадии глубокой язвы или инфекции.

На СДС приходится заметная доля в структуре инвалидизации, госпитализаций и затрат системы здравоохранения. Около 40–70% нетравматических ампутаций нижних конечностей в мире связаны именно с СДС, а риск ампутации у пациентов с диабетом в десятки раз выше, чем у здоровых лиц [3]. Диабетические язвы стопы (ДЯС) предшествуют примерно 85% ампутаций, при этом 5-летняя выживаемость пациентов с СДС составляет 70%, а после большой ампутации снижается до 43%. Таким образом, СДС — это не только локальная проблема на уровне нижней конечности, но и значимый маркер системного сосудистого риска и общей смертности [4].

На этом фоне особый интерес вызывает поиск биомаркеров, позволяющих выделить пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом еще до развития необратимых осложнений. В недавнем (2023) многофакторном исследовании Li M. et al. пациентов, страдающих СДС, с оценкой прогноза 2-летней смертности и ампутаций МК оказалась одним из наиболее значимых предикторов летального исхода, что заставляет по-новому взглянуть на ее роль в качестве прогностического маркера осложненного течения СДС [5].

Несмотря на значительное медико-социальное и экономическое бремя, подагра и ГУ остаются хорошо контролируемыми состояниями при условии ранней диагностики, модификации образа жизни и рациональной уратснижающей терапии (УСТ). В настоящее время клиническая значимость ГУ выходит далеко за пределы суставного синдрома. Учитывая прогнозируемое увеличение количества пациентов с ГУ и ее вклад в формирование долгосрочного риска неблагоприятных исходов при СДС, оптимизация стратегий диагностики и коррекции этого состояния представляется актуальной задачей современной медицины, что и определило цель настоящего литературного обзора.

Патогенез гиперурикемии

Регуляция уровня МК происходит за счет поддержания баланса между ее образованием из пуринов и выведением из организма с помощью специализированных урат-транспортеров в экскреторных органах.

К известным классическим факторам риска ГУ и подагры относятся пожилой возраст, мужской пол, генетические факторы, определяющие индивидуаль-

ные сывороточные уровни МК, неконтролируемое артериальное давление (АД), хроническая болезнь почек (ХБП), прием петлевых и тиазидных диуретиков, которые увеличивают абсорбцию МК почками, а также алиментарные факторы. Так, для пациентов с ГУ характерен определенный образ жизни и питания: высокое потребление быстрых углеводов, продуктов, богатых пуринами (красного мяса, субпродуктов, рыбы, морепродуктов), фруктовых соков и алкогольных напитков. Все эти факторы способствуют повышению уровня МК в сыворотке и развитию подагры. В случае, когда этиология ГУ определяется в большей степени повышенным поступлением пуринов с пищей и повышенным синтезом МК в организме, такой ее тип называют «метаболическим», или «гиперпродуктивным».

Помимо поступления пуринов с пищевыми источниками, в организме происходит также эндогенный распад нуклеиновых кислот (с образованием пуриновых нуклеотидов — ключевых компонентов ДНК и РНК, необходимых для деления и метаболизма клеток), что увеличивает поток субстрата через пуриновый путь и продукцию урата. Стоит отметить, что МК — это химическое соединение, тогда как урат — ее ионизированная форма (соль МК), которая преобладает при

физиологическом pH крови и тканей. Поэтому при описании метаболизма МК далее в статье будет также использоваться слово «урат».

В печени пуриновые нуклеотиды проходят несколько стадий катаболизма, последовательно окисляясь под действием ксантиноксидазы (xanthine oxidase, XOR) до ксантина и затем до МК. Основные механизмы патогенеза ГУ приведены на рисунке 1.

Уникальная особенность человека — отсутствие уриказы, фермента, превращающего МК в высоко растворимый аллантиин, вследствие чего МК становится конечным продуктом пуринового обмена и накапливается в плазме. Это создало эволюционную ситуацию, при которой умеренно повышенный уровень МК приобретает важные физиологические функции, но при избыточном накоплении становится патологическим фактором.

Существенный вклад в ГУ вносит метаболизм фруктозы, которая транспортируется в клетки через GLUT5 и вовлекается в пуриновый катаболизм с повышенной генерацией МК. Это имеет особое значение для пациентов с СД2, которые часто употребляют фруктозосодержащие напитки, не зная об этом эффекте. Ожирение, инсулинорезистентность, ХБП, прием ряда лекарств, а также ускоренный клеточный распад в слу-

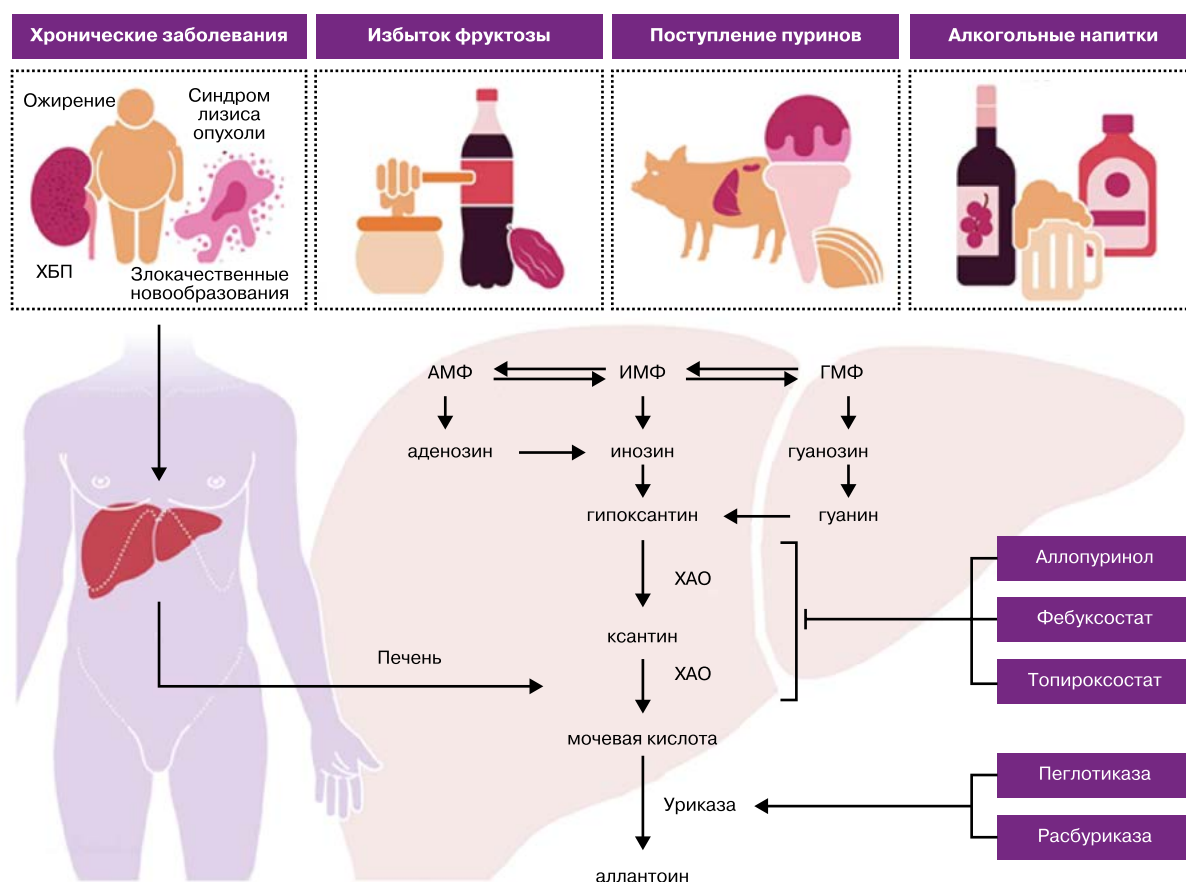


Рисунок 1. Основные патогенетические механизмы гиперурикемии [6]

Figure 1. The main pathogenetic mechanisms of hyperuricemia [6]

Примечание: АМФ – аденозинмонофосфат; ИМФ – инозинмонофосфат; ГМФ – гуанозинмонофосфат; XAO (xanthine oxidase) – ксантиноксидаза.

чае некоторых сопутствующих заболеваний (синдрома лизиса опухоли) увеличивают пуриновую нагрузку и продукцию МК [6].

В норме концентрация МК варьирует в пределах 210–420 мкмоль/л у мужчин и 150–350 мкмоль/л у женщин; при превышении концентрации более 400 мкмоль/л происходит насыщение тканей МУН с его последующей кристаллизацией и развитием подагры. Возникает субклиническое воспаление с образованием костных эрозий и системной деструкцией мягких тканей, в том числе тканей стопы и почечной паренхимы. Кристаллы МУН откладываются в синовиальной жидкости суставных полостей, а также в дистальных частях тела (ушных раковинах, пальцах ног) с формированием тофусов, а выброс широкого спектра провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, -6, -8, -18, фактора некроза опухоли-альфа) приводит к приступу острого артрита.

Около 65% МК экскретируется почками, и до 90% фильтруемой МК реабсорбируется. Здесь ключевую роль играют транспортеры URAT1 и GLUT9, расположенные на апикальной и базолатеральной мембранах эпителиоцитов проксимальных канальцев соответственно, причем индивидуальные вариации в соответствующих генах значимо влияют на риск ГУ. Эти транспортеры обеспечивают абсорбцию урата обратно в кровь, однако в норме это не вызывает патологического повышения МК в крови.

Секреция МК с мочой опосредована транспортерами OAT1/3, NPT4 и ABCG2 [6]. Патогенез ГУ сложен, и на уровне почек он заключается в уменьшении клубочковой фильтрации, снижении канальцевой секреции и усилении реабсорбции МК, что носит название почечного или гипоекскреторного типа ГУ. Известно, что при СД2 преобладает смешанный тип ГУ (гипоекскреторный и гиперпродуктивный), который встречается почти у каждого второго пациента (44,5%), тогда как при СД 1-го типа доминирует гипоекскреторный тип ГУ [7].

Кишечник является вторым крупным экскреторным органом для МК: здесь ABCG2-транспортеры на энтероцитах секретируют урат в просвет кишечника. Далее происходит последующее его расщепление кишечными бактериями с уриказной активностью до растворимых продуктов. Дисбиоз с уменьшением этих штаммов и ростом патогенной микрофлоры ассоциирован с повышением концентрации урата [6].

Таким образом, ГУ может формироваться при любом нарушении вышеописанного гомеостаза — чрезмерном образовании МК, снижении ее почечной или кишечной экскреции либо их комбинации. ГУ является результатом взаимодействия алиментарных, метаболических, почечных, кишечных и генетических факторов, нарушающих баланс МК в организме. Это создает условия для кристаллизации МК и запуска воспалительных процессов на уровне сосудистой стенки, почек, периферических нервных волокон, что особенно значимо для пациентов с СД.

Системные эффекты мочевой кислоты и их связь с сахарным диабетом

Как уже было сказано выше, патогенез ГУ и ее роль в осложненном течении СД тесно связаны с особенностями пуринового обмена.

На системном уровне МК обладает многофакторным влиянием: она выступает как антиоксидант в физиологических концентрациях, регулируя количество вазодилатора оксида азота (NO), участвуя в иммунных процессах, а также в старении организма. В межклеточном пространстве МК эффективно нейтрализует свободные радикалы и стабилизирует активные формы кислорода, тормозя реакции перекисного окисления липидов и оказывая антиоксидантное защитное действие [6].

В то же время при чрезмерном повышении внутриклеточной концентрации МК приобретает прооксидантные свойства. Происходит снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, уменьшение биодоступности NO и, как следствие, усиление вазоконстрикции и системного воспаления. Кроме того, в различных клетках организма (эндотелиальных, гладкомышечных, адипоцитах, гепатоцитах, β -клетках поджелудочной железы, канальцевых клетках почек) МК активирует НАДФН-оксидазу, увеличивая продукцию активных форм кислорода и повреждая митохондрии.

Образующиеся кристаллы МУН взаимодействуют с Толл-подобными рецепторами (TLR2/4) на макрофагах, активируя ядерный фактор- κ B и выделение провоспалительных медиаторов. МК также стимулирует ренин-ангиотензиновую систему, что дополнительно способствует вазоконстрикции и системной гипертензии [8].

Возрастающий окислительный стресс лежит в основе поражения почечной паренхимы и других органов-мишеней. Так, провоспалительные и вазоконстрикторные эффекты МК имеют особую клиническую значимость для пациентов с СДС, прогрессия которого напрямую зависит от кровоснабжения дистальных отделов нижних конечностей.

Обладея широким спектром системных эффектов, ГУ также усиливает риск и тяжесть других макрососудистых осложнений СД, включая заболевания периферических артерий (ЗПА), чья роль в течении СДС будет обсуждаться далее. ГУ также часто наблюдается на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ), фибрилляции предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения, ХБП и мочекаменной болезни. Более того, у таких пациентов чаще встречается тяжелое поражение коронарных артерий, отмечается более высокая смертность после ИМ, а также более высокая частота рестеноза/повторной реваскуляризации после стентирования [9]. Это позволяет предположить, что МК может являться маркером более тяжелого и распространенного атеросклеротического поражения периферических артерий, в том числе артерий

нижних конечностей, с более выраженным риском ампутаций.

Связь гиперурикемии с диабетической периферической нейропатией и синдромом диабетической стопы

МК при СД2 служит одним из значимых факторов повреждения периферических нервов, которому на практике уделяют гораздо меньше внимания, чем гликемии, липидному профилю или АД.

Ряд метаанализов и систематических обзоров показали, что повышенный уровень МК ассоциирован с более высоким риском диабетической периферической нейропатии (ДПН), а также общей смертности при СД. Примерно у 20% с СД развивается ДПН, а затем язвы стоп, которые кратно увеличивают риски ампутаций и летальности. Примерно 3% среди тех же пациентов страдают от подагры, но лишь небольшая часть из них (менее 40%) получают адекватную УСТ терапию для предотвращения образования или лечения тофусов на стопах [10].

В систематическом обзоре и метаанализе 20 исследований с участием более 29 000 пациентов с СД2 возрастание сывороточного уровня МК статистически значимо ассоциировалось с риском ДПН, что, в свою очередь, связано с высокими сердечно-сосудистыми рисками. Как объясняют авторы, попадая в нервные клетки, МК активирует сигнальные пути МАРК, индуцируя циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и местный синтез тромбоксана, усиливая локальное воспаление и повреждая нервные волокна [11].

Эти же механизмы — ишемия, хроническое воспаление, нарушение регенерации нервной ткани — лежат в основе формирования нейропатических и нейроишемических язв стопы. Поэтому при отсутствии стабильной компенсации подагры и СД они в совокупности с ДПН могут препятствовать заживлению ран и приводить к появлению новых или рецидивирующих язвенных дефектов с повышенным риском неблагоприятных исходов. Тофусы могут спонтанно вскрываться, что делает их входными воротами для инфекции и повышает риски осложненной язвы. С точки зрения диабетологии это принципиальный момент, поскольку на фоне ДПН и ишемии любой дополнительный локальный источник хронического воспаления и травматизации резко ухудшает прогноз в нижних конечностях.

В исследовании Huang X. et al. (2023) было установлено, что у пациентов с ДЯС показатель соотношения МК к гликированному гемоглобину (HbA1c) выше 39,07 был ассоциирован с повышенным риском смертности от всех причин, в том числе от ампутаций, особенно в когорте пациентов старше 60 лет. При этом на каждый 1% увеличения этого показателя уровень смертности возрастал в 3,45 раза. Таким образом, можно сделать косвенный вывод о том, что МК выступает независимым предиктором неблагоприятных исходов

СДС; особенно важны строгий контроль ее уровня для пожилых пациентов с СДС и соответствующее индивидуальное снижение целевого значения HbA1c [12].

Исследование Zhang Y. et al. также продемонстрировало, что повышение МК на каждый 1 мг/дл увеличивает риск ДПН на 17%. Кроме того, на основе сводных данных крупных ассоциативных исследований всего генома (GWAS — genome-wide association studies) была выявлена значимая генетическая корреляция между этими двумя показателями [13]. В работе Ye X. et al. на китайской популяции с СД2 было обнаружено, что повышенные уровни МК достоверно ассоциировались с более высокой частотой ДЯС стопы у женщин при средней концентрации этого биомаркера 370 мкмоль/л. Однако среди мужчин эти показатели не достигли статистической значимости [14].

Тем не менее прямых оригинальных исследований, однозначно устанавливающих причинно-следственную связь между уровнем МК и риском ампутаций нижних конечностей при СД, крайне мало. Большинство работ фокусируется на общей роли ГУ в статистике ССЗ при СД или распространенности СДС. Доказано, что вариабельность МК, а не только лишь ее разово полученное значение связана с риском новых кардиоваскулярных событий у пациентов с СД2, в особенности с риском ИМ [15]. Ученые рассматривают ГУ как фактор сердечно-сосудистого и почечного риска, однако не проводят ее связь с исходами СДС — рецидивирующими язвами или ампутациями, хотя это не менее важный фактор, который в дальнейшем влияет на прогноз пациента и качество жизни.

Существуют некоторые работы, в которых уровень МК входил в состав многокомпонентных прогностических моделей. В вышеупомянутом исследовании Li M. et al. (2023) высокий уровень МК достоверно ассоциировался с повышенным риском смертности у пациентов с СДС. Средний уровень МК в группе выживших составил $311,6 \pm 99,7$ мкмоль/л, тогда как у умерших — $383,8 \pm 131,8$ мкмоль/л, при этом полученная разница оказалась статистически значимой ($p = 0,044$). 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 и уровнем альбумина крови) [5].

Ряд научных работ в этом направлении принес противоречивые данные. Так, несколько исследований в Китае показали, что более низкие уровни МК наблюдались в группе пациентов с ампутациями. Подобный результат авторы объясняют низким статусом питания этой группы больных [16].

Таким образом, ДПН выступает одним из ключевых компонентов патогенеза СДС: снижение периферической сенсорной, болевой и вибрационной чувствительности, моторные и автономные нарушения создают условия для травм, деформации стопы и хронических

язв, что может завершиться ампутацией. В свою очередь, ГУ дополнительно усиливает нейропатический компонент и поэтому может рассматриваться как модифицируемый фактор риска ДПН и потенциальная цель для профилактики осложнений СДС.

Связь гиперурикемии и заболеваний периферических артерий

Одним из ключевых путей, через который ГУ может ухудшать прогноз при СДС, является ее связь с периферическим атеросклерозом и ишемией нижних конечностей. Именно атеросклероз нижних конечностей служит одним из показаний к реваскуляризации, поэтому выявление связи между ГУ и ЗПА приобретает практическую значимость для спасения нижней конечности.

Ретроспективное исследование 2018–2022 гг., включавшее более 13 000 пациентов с СД2, установило наличие ЗПА у 5%, а ДПН — у 44% участников; при этом большая часть больных с ЗПА уже имела сопутствующую ДПН. Многофакторный регрессионный анализ выявил, что пожилой возраст, курение, АГ, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, а также нецелевой уровень HbA1c и уровень МК выше $\geq 380,8$ мкмоль/л выступали независимыми факторами риска развития ЗПА. Это дает основания рассматривать ГУ как потенциальный маркер атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, что особенно актуально для пациентов с СД2, у которых риск периферического атеросклероза и дистальной ишемии исходно высокий. Для клинической практики это означает, что у больных СД сочетание ГУ и сниженного лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) при объективном обследовании может отражать более тяжелую степень периферического атеросклероза и соответственно более выраженную ишемию конечностей, даже если клинические симптомы еще минимальны [17]. В связи с этим более тщательная диагностика ГУ у больных СД необходима с целью своевременного определения пациентов группы риска, у которых выше вероятность прогрессирования ишемии, потери конечности и есть потребность в реваскуляризации.

Проблема дифференциальной диагностики диабетических язв стопы и тофусных изъязвлений

Дополнительная проблема в диагностике подагры или ДЯС заключается в том, что тофусы в области стоп у пациентов с СД легко принять за обычную нейропатическую или нейроишемическую язву. Это затрудняет своевременную диагностику подагры и отсрочивает начало УСТ [18].

Целевые уровни МК, согласно российским клиническим рекомендациям, составляют $<0,36$ ммоль/л, а при тофусной форме — $<0,30$ ммоль/л. Только поддержание строгих целевых уровней МК способно предотвратить формирование новых тофусов и привести

к постепенному растворению существующих депо кристаллов МУН. В вышеупомянутом исследовании 58% пациентов с СД смогли достичь целевого уровня МК, достаточного для предотвращения образования новых тофусов, что оставляет значительную долю пациентов в зоне хронического воспаления стоп и дальнейшего повышения риска [17].

Дифференциальная диагностика классической диабетической язвы и изъязвленного тофуса требует целенаправленного внимания к клиническим признакам ГУ, а также измерения уровня МК в плазме крови. Нейропатическая диабетическая язва чаще ассоциирована с участками повышенного давления на стопе — это передний отел стопы, кончики пальцев, а также пяточная область. Нейроишемическая язва обычно связана с выраженной макроангиопатией, тогда как при тофусной подагре исходной структурой является подкожный узел, сформированный отложением кристаллов МК. После изъязвления и присоединения инфекции тофусы на стопах могут маскироваться под привычную для врача-эндокринолога инфицированную язву стопы, что ведет к недостаточной диагностике и неправильному назначению терапии. В одном из проспективных исследований был приведен клинический пример, когда спонтанный разрыв тофуса на втором пальце стопы стал моментом дебюта язвы, а последующий анализ язвенного детрита под поляризационной микроскопией выявил типичные игольчатые кристаллы МУН [10].

В клинической практике это означает, что при любом сомнительном или атипичном течении язвы (обильный белесоватый крошащийся детрит, наличие плотных узлов вокруг, нехарактерная болезненность суставов стопы, анамнез подагрических атак) следует целенаправленно предполагать именно изъязвленный тофус, а не ДЯС.

Диагностика подагры

В алгоритм обследования пациента с СД с подозрением на подагру должны обязательно входить: тщательный сбор анамнеза с оценкой приступов острого моно-/олигоартрита и факторов риска, осмотр кожных покровов на предмет других тофусов, исследование язвенного содержимого на кристаллы МУН, а также визуализация путем ультразвукового исследования с возможным выявлением характерного признака «двойного контура».

«Золотой стандарт» диагностики подагры — выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или содержимом тофуса при поляризационной микроскопии. Используются классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) с подсчетом баллов по клиническим, лабораторным и инструментальным признакам: диагноз ставится при сумме ≥ 8 баллов. Также

при необходимости выполняются рентгенография, двухэнергетическая компьютерная томография для обнаружения отложения уратов [2].

В соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД при отсутствии осложнений в плановый мониторинг должно входить определение сывороточного уровня МК не реже 1 раза в год при стабильном течении заболевания. При наличии ХБП частота контроля возрастает: при стадии заболевания С3 А1–3 рекомендуется измерение МК не реже одного раза в 6 мес., а при стадиях С4 А1–3 и С5 А1–3 (без заместительной почечной терапии) — не реже 1 раза в 3 мес. Такой подход отражает возрастающие риски ГУ, хронического системного воспаления и прогрессирования осложнений СД на фоне снижения почечной функции [19].

Доступность и эффективность УСТ позволяют при адекватном лечении подагры предотвращать формирование тофусов и улучшать клинические исходы, поэтому целесообразно рассматривать скрининг на подагру и ГУ как обязательный элемент ведения пациентов с СД2.

Лечение

Лечение подагры строится на сочетании медикаментозных и немедикаментозных подходов с обязательным достижением целевого уровня МК, при этом выбор тактики определяется стадией заболевания и коморбидностью.

Медикаментозная терапия

Медикаментозное лечение подагры включает 5 ключевых компонентов: купирование острого подагрического артрита, УСТ, профилактику рецидивов приступов, низкопуриновую диету и коррекцию коморбидных состояний.

Центральным элементом консервативного лечения служит длительная УСТ, а именно прием ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола, фебуксостата). Современная стратегия ведения подагры основана на принципе «*treat to target*» или «лечение, ориентированное на целевой показатель» с достижением и поддержанием целевого уровня МК <360 мкмоль/л для большинства пациентов и <300 мкмоль/л при тофусной форме заболевания. Для больных с СДС это особенно важно, поскольку снижение уровня МК уменьшает объем тофусных отложений в мягких тканях стоп, снижает риск их изъязвления и улучшает условия для репарации ДЯС. Однако в реальной практике терапия подагры у таких пациентов часто недостаточно интенсивна: значительная часть больных, особенно при тофусной форме, не достигает целевых уровней МК, что создает условия для поддержания хронического воспаления и может способствовать неблагоприятному течению СДС.

Лечение аллопуринолом в качестве препарата первой линии рекомендуется всем пациентам с подагрой с нормальной функцией почек в стартовой дозе 100 мг

в сутки с постепенным титрованием дозы по 100 мг каждые 2–4 нед. до достижения целевого уровня МК сыворотки. Пациентам с неэффективностью аллопуринола, а также с ХБП при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин./1,73 м² рекомендуется назначение фебуксостата в дозе 80–120 мг в сутки [2, 6].

По данным исследований, почти половина пациентов с СД2 и подагрой уже имеют тофусы на момент постановки диагноза, что свидетельствует о многолетней недодиагностированной подагре и формирует высокий риск изъязвлений и инфицирования. При этом в исследовании Rasmussen C. et al. (2025) спустя 4 года после терапии аллопуринолом целевого уровня МК <300 мкмоль/л, необходимого для растворения тофусов, удалось достичь лишь 46% пациентов. Авторы подчеркивают, что нелеченная подагра поддерживает постоянное отложение урата в тканях, тормозит заживление язв и повышает риск их рецидива и ампутаций, в то время как адекватная УСТ способствует растворению тофусов [10].

В мире постепенно внедряются новые современные препараты для лечения подагры, расширяющие возможности терапии у сложных пациентов. Топироскостат представляет собой селективный ингибитор ксантиноксидазы, по механизму действия сходный с аллопуринолом и фебуксостатом; он может использоваться у больных с ХБП благодаря преимущественно печеночному метаболизму. Для резистентной подагры с тяжелой ГУ и тофусами, когда ингибиторы ксантиноксидазы неэффективны, применяется пеглотиказа — модифицированный (пегилированный) фермент уриказы, превращающий МК в аллантаин. Препарат вводится внутривенно 1 раз в 2 нед. и одобрен для применения в США, но в России недоступен. Еще один новейший препарат рекомбинантной уриказы — расбуриказы — используется за рубежом преимущественно для быстрого снижения уровня МК при тяжелой ГУ, в том числе у пациентов с сопутствующей коморбидной патологией и выраженными суставными изменениями (см. рис. 1) [6, 20].

УСТ обязательно должна быть длительной и непрерывной, с поддержанием целевого уровня МК, так как растворение кристаллов МУН занимает иногда более 2 лет, а выбор препарата и доз зависит от СКФ, наличия ХБП, ССЗ, СД, заболеваний ЖКТ и риска лекарственных взаимодействий.

Также пациентам рекомендованы регулярное наблюдение и общетерапевтический осмотр для выявления и коррекции сопутствующих заболеваний (АГ, ХБП, ССЗ, СД), которые влияют на выбор терапии и прогноз. Возможен пересмотр диуретической терапии.

Показаниями к началу УСТ служат клинически манифестная подагра с повышенным уровнем МК, подтвержденным отложением кристаллов МУН, ча-

стые приступы артрита, наличие тофусов, рентгенологические признаки деструкции суставов, а также сопутствующая ХБП или нефролитиаз.

Для купирования острого подагрического артрита рекомендован прием нестероидных противовоспалительных препаратов, колхицина в низких дозах или глюкокортикоидов. Важно сообщать пациенту, что эпизодическое купирование приступов без УСТ не предупреждает прогрессирование заболевания и формирование тофусов.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозные меры (снижение массы тела, ограничение в рационе пуриносодержащих продуктов и алкоголя, уменьшение потребления фруктозы) дополняют фармакологическое лечение подагры и способствуют снижению МК в крови. Рекомендовано употребление фруктов, овощей, нежирных молочных продуктов, мяса птицы, цельных злаков. Наряду с этим необходимо снижение общей калорийности рациона при наличии избыточной массы тела или ожирения.

Хирургическое лечение

Возможность хирургического вмешательства у пациентов с подагрой рассматривается при выраженном нарушении функции суставов, наличии крупных или осложненных тофусов, контрактурах, анкилозе, остеонекрозе и в тех случаях, когда требуется ортопедическая коррекция деформаций. Решение о необходимости операции принимается мультидисциплинарно, совместно с травматологом-ортопедом с учетом предшествующей консервативной терапии [2].

Особенности ведения пациентов с гиперурикемией и синдромом диабетической стопы

Роль МК в прогнозе пациентов с СДС остается недооцененной: в настоящее время недостаточно данных, чтобы считать снижение МК доказанной стратегией профилактики ампутаций. В многофакторных моделях МК оказалась одним из ведущих предикторов общей смертности у пациентов с ДЯС, что поддерживает концепцию ГУ как маркера системного кардиометаболического риска, отягощающего течение СДС и ассоциированного с худшей выживаемостью.

Литература/References

1. Asghari KM, Zahmatyar M, Seyedi F, Motamedi A, Zolfi M, Alamdary SJ, et al. Gout: Global epidemiology, risk factors, comorbidities and complications: A narrative review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1):1047. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-08180-9>
2. Клинические рекомендации. Идиопатическая подагра. Ассоциация ревматологов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2025. ID: 936_1. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/936_1 (дата обращения – 14.03.2026). [Clinical guidelines. Idiopathic gout. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Association of Rheumatologists of Russia. 2025. ID: 936_1. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/936_1 (date of access – 14.03.2026) (In Russ.)].
3. Hesham A, Musab AM, Rashad A, Sherif E. Stepping up to the challenge: Confronting the Global Burden of Diabetic Foot Disease. *IntechOpen*. Published: 18 September 2025. View: 14 March 2026. [online]. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/1221841> (date of access – 14.03.2026). <https://doi.org/10.5772/intechopen.1012471>
4. Vuorlaakso M, Kiiski J, Salonen T, Karpellin M, Helminen M, Kaartinen I. Major amputation profoundly increases mortality in patients with diabetic foot infection. *Front Surg.* 2021;8:655902. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.655902>
5. 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>
6. Du L, Zong Y, Li H, Wang Q, Xie L, Yang B, et al. Hyperuricemia and its related diseases: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):212. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01916-y>
7. Мадьянов И. В. Гиперурикемия и сахарный диабет. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(1–1):20–24. [Madyanov IV. Hyperuricemia and diabetes mellitus. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Russian Medical Journal. Medical Review.* 2019;3(1–1):20–24 (In Russ.)].
8. Куницкая Н.А., Арьев А.Л., Кулаева Н.Н. Роль мочевой кислоты в развитии воспаления при заболеваниях почек. *Нефрология.* 2023;27(2):39–46. [Kunitskaya NA,

С практической точки зрения регулярный контроль уровня МК у больных с СДС придает дополнительную ценность стратификации риска и позволяет точнее выделять пациентов с неблагоприятным прогнозом, которым показаны УСТ и более интенсивная коррекция сердечно-сосудистых факторов. В то же время данные о прямом влиянии УСТ именно на локальные исходы СДС (скорость заживления язв, частоту рецидивов, риск ампутаций) остаются крайне ограниченными; большинство соответствующих исследований фокусируется на общей смертности и сердечно-сосудистых событиях.

Дополнительное значение имеет связь ГУ с ДПН: в исследованиях показано, что повышение уровня МК ассоциировано с ростом вероятности ДПН в 2 раза. ДПН присутствует у 30–50% пациентов с язвами стоп и выступает ключевым звеном прогрессии СДС. Таким образом, ГУ может опосредованно увеличивать риск язв и потери конечности за счет усиления нейропатии, при том, что эффективно контролировать симптомы ДПН крайне сложно. Это делает своевременное выявление и коррекцию ГУ перспективной, хотя еще не полностью доказанной мишенью комплексного ведения пациентов с СДС [21].

Заключение

Таким образом, ГУ ассоциируется с более тяжелым течением СД, а также усиливает ключевые патологические процессы, лежащие в основе СДС: эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление, оксидативный стресс, микроангиопатию, ишемию нижних конечностей и ДПН. На этом фоне происходят формирование и хронизация язв стопы, возрастает риск инфекционных осложнений и ампутаций. МК – это не только маркер системного хронического воспаления, но и самостоятельный, хотя и пока недостаточно учитываемый модифицируемый фактор риска ДПН, язв и ампутаций, доступный для таргетной фармакотерапии и раннего вмешательства. В клинической практике критически важно контролировать качество и соблюдение УСТ у пациентов с подагрой и СД. Более того, включение активного скрининга ГУ, подагры и тофусов в стандарты ведения СДС видится важным шагом к снижению частоты ДЯС и связанных с ними ампутаций.

- Ariev AL, Kulaeva NN. The role of uric acid in the development of inflammation in kidney disease. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2023;27(2):39–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-2-39-46>
9. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78(1):51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.12.013>
 10. Rasmussen C, Larsen JW, Holm PCW, Jepsen ST, Nielsen GL. Adherence to gout treatment guidelines in patients with diabetes: A Danish prospective cohort study with 4 years of follow-up. *Prim Care Diabetes*. 2025;19(6):613–17. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2025.08.006>
 11. Zhang X, Zhang X, Li X, Zhao X, Wei G, Shi J, et al. Association between serum uric acid levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1416311. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1416311>
 12. 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>
 13. Zhang Y, Tang Z, Tong L, Wang Y, Li L. Serum uric acid and risk of diabetic neuropathy: a genetic correlation and Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1277984. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1277984>
 14. Ye X, Cao Y, Gao F, Yang Q, Zhang Q, Fu X, et al. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2014;6(1):42–47. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12079>
 15. Kim HK, Lee M, Lee Y, Lee BW, Cha BS, Kang ES. Uric acid variability as a predictive marker of newly developed cardiovascular events in type 2 diabetes. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:775753. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.775753>
 16. Guo Z, Yue C, Qian Q, He H, Mo Z. Factors associated with lower-extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers in a Chinese tertiary care hospital. *Int Wound J*. 2019;16(6):1304–13. <https://doi.org/10.1111/iwj.13190>
 17. Chen T, Xiao S, Chen Z, Yang Y, Yang B, Liu N. Risk factors for peripheral artery disease and diabetic peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;207:111079. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.111079>
 18. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10156):1403–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32158-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32158-5)
 19. 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>
 20. James R, Paul BJ. New and emerging therapies in gout. *Rheumatol Autoimmun*. 2023;3(2):70–77. <https://doi.org/10.1002/rai2.12064>
 21. Fayazi HS, Yaseri M, Mortazavi SS, Sharifhassan Z, Assadinia AS. The relation between serum uric acid levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes in Guilan, North of Iran. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):39. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00952-5>

Рукопись получена 10.01.2026 Рецензия получена 13.03.2026 Принята к публикации 01.04.2026
Received: 10.01.2026 Revision Received: 13.03.2026 Accepted: 01.04.2026

ВКЛАД АВТОРОВ

Надыбина М.Н. — сбор и анализ литературы, написание и редактирование текста.

Теплова А.С., Оболенский В.Н. — концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта рукописи.

Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и формировании заключительной версии статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Margarita N. Nadybina — literature collection and analysis, writing and editing.

Anna S. Teplova, Vladimir N. Obolenskiy — article concept, text editing, approval of the final version of the manuscript.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Надыбина Маргарита Николаевна ✉ — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова д. 1. ORCID: 0000-0002-6891-1711; Scopus Author ID: 57219236724; eLibrary SPIN: 8675-6076; e-mail: mita0098@gmail.com

Теплова Анна Сергеевна — ассистент кафедры. ORCID:0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina@mail.ru

Оболенский Владимир Николаевич — к.м.н., доцент кафедры. ORCID: 0000-0003-1276-5484; eLibrary SPIN: 5843-2934; e-mail: obolenskii_vn@rsmu.ru

AUTHORS INFO

Margarita N. Nadybina ✉ — assistant at the Department of endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513 Russia. ORCID: 0000-0002-6891-1711; Scopus Author ID: 57219236724; eLibrary SPIN: 8675-6076; e-mail: mita0098@gmail.com

Anna S. Teplova — assistant of the department of endocrinology. ORCID:0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina@mail.ru

Vladimir N. Obolenskiy — Cand. Sci. (Med.), associate professor. ORCID: 0000-0003-1276-5484; eLibrary SPIN: 5843-2934; e-mail: obolenskii_vn@rsmu.ru



© Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Вартпатрикова Н.А., 2026

Ожирение как глобальная проблема XXI века: механизмы развития и современные стратегии управления



Демидова Т.Ю.¹, Измайлова М.Я.¹, Вартпатрикова Н.А.² ✉

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

²Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Ожирение – сложное, хроническое полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани, которое приводит к неблагоприятным метаболическим осложнениям (включая сахарный диабет, сердечнососудистые заболевания, метаболический синдром). С каждым годом ожирение приобретает все большие масштабы, и, по разным прогнозам, к середине XXI в. это заболевание будет иметь более половины взрослого населения планеты. Такая тенденция вызывает обеспокоенность и требует принятия радикальных мер в системе мирового здравоохранения. На сегодняшний день в арсенале клиницистов появился целый ряд инновационных фармакологических препаратов, позволяющих эффективно управлять массой тела. Цель данного обзора – проанализировать имеющиеся данные об этиологии, патологических процессах, лежащих в основе развития ожирения, современных подходах к диагностике и лечению, сформировать комплексное понимание об этом заболевании и выявить причины его массовой распространенности и трудностей лечения.

Ключевые слова: ожирение, энергетический дисбаланс, хроническое воспаление жировой ткани, орексигенные нейроны, анорексигенные нейроны, глюкагоноподобный пептид-1, семаглутид, тирзепатид

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Вартпатрикова Н.А. Ожирение как глобальная проблема XXI века: механизмы развития и современные стратегии управления. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):63–72.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-08>



Obesity as a global problem of the 21st century: Development mechanisms and modern management strategies

Tatyana Yu. Demidova¹, Mariam Ya. Izmailova¹, Natalya A. Vartpatrikova² ✉

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Medical Scientific and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Obesity is a complex chronic polyetiological disease characterized by excessive accumulation of adipose tissue, which leads to adverse metabolic complications (diabetes mellitus, cardiovascular diseases, metabolic syndrome). Every year, obesity becomes epidemiological in nature, and according to various forecasts, by the middle of the 21st century, more than half of the adult population of the planet will have this disease. This trend is causing concern and requires drastic measures to be taken in the global health system. To date, a number of innovative pharmacological drugs have appeared in the arsenal of clinicians, allowing them to effectively manage body weight. The purpose of this review is to analyze the available data on the etiology, pathological processes underlying the development of obesity, and modern approaches to the diagnosis and treatment of this disease; to form a comprehensive understanding of this disease and identify the causes of widespread prevalence and treatment difficulties.

Key words: obesity, energy disbalance, chronic inflammation of adipose tissue, orexigenic neurons, anorexigenic neurons, glucagon-like peptide-1, semaglutide, tirzepatide

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Demidova TYu, Izmailova MYa, Vartpatrikova NA. Obesity as a global problem of the 21st century: Development mechanisms and modern management strategies. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):63–72.
<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-08>

Введение

Ожирение представляет собой сложное многофакторное хроническое заболевание, которое выступает одной из ведущих причин ухудшения показателей

популяционного здоровья во всем мире. В настоящее время ожирение рассматривается как глобальная неинфекционная эпидемия с показателями смертности на уровне 2,8–3,4 млн. человек в год. За последние

десятилетия распространенность ожирения значительно возросла: с 1970-х гг. доля лиц с избыточной массой тела увеличилась почти втрое [1]. Согласно прогнозам экспертов, к 2030 г. число людей, страдающих ожирением, достигнет 1 млрд. [2]. По данным проекта «Глобальное бремя болезней», в 2021 г. около 1,00 млрд. мужчин и 1,11 млрд. женщин в мире имели избыточную массу тела или ожирение [3].

Наиболее высокая распространенность заболевания регистрируется в странах Океании, Северной Африки и Ближнего Востока, где в некоторых государствах доля взрослых лиц с избыточной массой тела и ожирением превышает 80%. Особенно стремительный рост показателя отмечается в странах с развивающейся экономикой. Если существующие тенденции сохранятся, то к 2050 г. число взрослых людей с избыточным весом и ожирением может достигнуть 3,8 млрд. человек, что составит более половины взрослого населения планеты [3]. Эти данные свидетельствуют о том, что на сегодня ни одной стране мира не удалось остановить рост распространенности ожирения.

Как и терапия любого хронического заболевания, лечение ожирения требует системного и долгосрочного подхода, однако сопряжено с рядом существенных барьеров. Помимо снижения тяжелых метаболических осложнений, ожирение оказывает крайне негативное влияние на мировую экономику. Расходы, связанные с лечением и последствиями этого заболевания, достигают миллиардов долларов ежегодно, причем, по прогнозам, к 2035 г. глобальные экономические потери могут составить около 4 трлн. долларов [3].

Значимой проблемой является то, что пациенты с ожирением часто сталкиваются с устойчивой социальной стигматизацией. В обществе превалирует стереотип, что ожирение становится результатом осознанного выбора и легко обратимо при условии добровольного снижения калорийности рациона и увеличения физической активности. Такое восприятие значительно ограничивает возможности применения комплексных методов лечения в рамках стандартной медицинской практики и препятствует внедрению мультидисциплинарных подходов к терапии данного заболевания. Повышение осведомленности о патофизиологических механизмах ожирения способствует укреплению статуса этого состояния как полноценного заболевания в медицинском сообществе, однако пациенты и их лечащие врачи по-прежнему подвержены значительной стигматизации. Лишь незначительная часть больных получает клинически обоснованную помощь в виде модификации образа жизни, психологической поддержки, фармакотерапии и/или хирургического вмешательства. Несмотря на изменение парадигмы восприятия ожирения, его эффективное лечение затрудняется рядом существенных факторов, среди которых дефицит превентивных программ, недостаточный уровень информированности о необходимости коррекции поведения, а также

недостаточная квалификация медицинских специалистов [4].

В фундаментальном аспекте ожирение представляет собой сложное патофизиологическое состояние, обусловленное нарушением регуляции энергетического обмена, метаболических процессов и иммунных функций, на которое воздействуют генетические, гормональные, нейроэндокринные, психологические и экологические факторы [5, 6]. Понимание молекулярных основ регуляции обмена веществ и энергии, а также патофизиологии накопления жировой ткани является критически важной частью работы по разработке эффективных популяционных стратегий преодоления эпидемии ожирения в системе общественного здравоохранения.

Современное представление о механизмах развития ожирения

Ожирение — гетерогенное хроническое нейрогуморальное метаболическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат сложные и многогранные физиологические и молекулярные механизмы нарушения энергетического гомеостаза. Патологический каскад запускается в результате хронического положительного энергетического баланса, возникающего при длительном превышении потребления энергии над ее расходом, когда избыточная энергия откладывается в виде триглицеридов в жировой ткани, что приводит к ее прогрессирующему увеличению и, как следствие, к развитию ожирения. Регуляция энергетического баланса осуществляется через сложное взаимодействие сигналов, поступающих из различных органов и систем организма. Центральную роль в этой регуляции играет гипоталамус, в дугообразном ядре которого расположены орексигенные нейроны, экспрессирующие агутирелативный пептид (AgRP) и нейропептид Y (NPY), а также анорексигенные нейроны, экспрессирующие проопиомеланокортин (POMC) [7,8]. Получая сигналы от жировой ткани, желудочно-кишечного тракта и других органов, гипоталамус регулирует чувство голода, насыщения и уровень энергетических затрат, обеспечивая координацию потребления пищи и метаболических процессов. При нарушениях этих регуляторных механизмов формируется дисбаланс между сигналами голода и насыщения: усиливается действие орексигенных факторов, стимулирующих потребление пищи, и снижается эффективность анорексигенных сигналов, подавляющих аппетит. В результате увеличивается потребление пищи и формируется устойчивый положительный энергетический баланс (рис. 1).

Одним из ключевых факторов, регулирующих чувство голода, выступает грелин. Известный как «гормон голода», он преимущественно вырабатывается специализированными клетками желудка и, в меньшей степени, двенадцатиперстной кишки в периоды между приемами пищи или во время голодания. Он активирует AgRP/NPY нейроны в гипоталамусе, тем самым

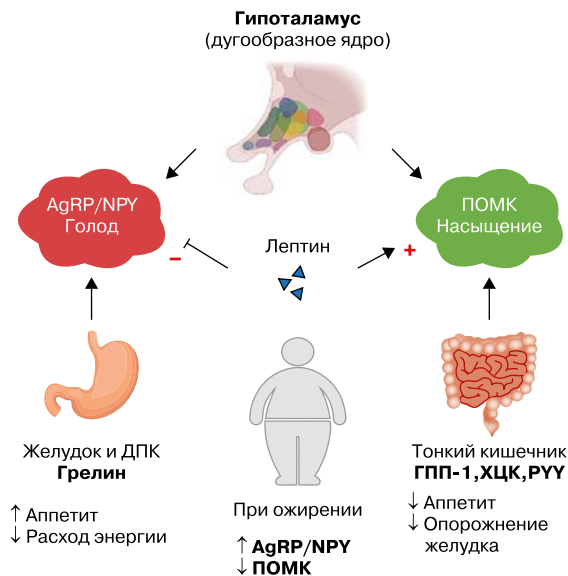


Рисунок 1. Регуляция энергетического баланса и изменения при ожирении

Figure 1. Regulation of energy balance and changes in obesity

Примечание: AgRP – агутирелятивный пептид; NPY – нейропептид Y; POMC – проопиомеланокортин; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1; ХЦК – холецистокинин; РYY – пептид YY; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

стимулируя аппетит и одновременно снижая расход энергии, что служит мощным физиологическим сигналом к началу приема пищи [9]. Как только человек приступает к еде, запускаются механизмы, направленные на регуляцию прекращения приема пищи и развитие насыщения. Механическое растяжение стенок желудка, вызванное его наполнением, стимулирует афферентные волокна блуждающего нерва, что способствует возникновению первичного ощущения сытости [10]. Параллельно с этим, по мере доставки химуса и питательных веществ в тонкий кишечник, происходит высвобождение ряда интестинальных гормонов, играющих центральную роль в постпрандиальной регуляции аппетита и метаболизма. К ним относятся глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), холецистокинин (ХЦК, ССК) и пептид YY (РYY). ГПП-1 является инкретином, который не только усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, но и значительно замедляет опорожнение желудка, что в совокупности приводит к пролонгированному ощущению насыщения, увеличивает его продолжительность и, как следствие, снижает общее потребление энергии [12]. Клинические исследования показывают, что у лиц с ожирением часто наблюдается сниженный постпрандиальный уровень ГПП-1, что может способствовать укорочению чувства насыщения и быстрому возобновлению приема пищи. Быстрое опорожнение желудка, в свою очередь, также ассоциируется с развитием ожирения, поскольку оно сокращает время контакта питательных веществ с кишечными рецепторами и, соответственно, уменьшает продолжительность и интенсивность сигналов насыщения, необходимых для адекватного контроля аппетита.

Другой важнейший гормон, участвующий в долгосрочной регуляции энергетического гомеостаза, — лептин. Этот пептидный гормон синтезируется преимущественно адипоцитами и служит своего рода «маркером» энергетических запасов организма. Он действует в гипоталамусе, стимулируя POMC нейроны и способствуя насыщению посредством активации рецептора меланокортина 4 (MC4R), а также ингибирует AgRP/NPY нейроны. Таким образом, лептин сигнализирует мозгу о достаточности энергетических запасов и информирует его о статусе жировой ткани. Однако у людей с ожирением, несмотря на значительно более высокие уровни циркулирующего лептина (отражающие увеличение жировой массы), часто развивается состояние резистентности к лептину. Это патологическое нарушение характеризуется дефектами в передаче и/или восприятии лептинового сигнала на уровне центральной нервной системы, в результате чего мозг перестает адекватно реагировать на гормон насыщения. Эти изменения в сигнальных путях лептина влекут за собой снижение эффективности чувства сытости, хроническое переедание и дальнейшее прогрессирование набора веса, замыкая порочный круг [5, 13].

В настоящее время научные сообщества рассматривают традиционное представление о жировой ткани, рассматривая ее не просто как пассивное депо энергии, а как самостоятельный эндокринный орган, состоящий из множества типов клеток, включая зрелые адипоциты, их предшественники преадипоциты, а также фибробласты, эндотелиальные и различные иммунные клетки. Рост жировой ткани при положительном энергетическом балансе происходит за счет двух основных процессов: гипертрофии, т.е. увеличения размера существующих адипоцитов, и гиперплазии, подразумевающей возрастание их количества за счет дифференцировки преадипоцитов. Эти морфологические изменения сопровождаются активной секрецией широкого спектра биологически активных веществ — адипокинов, цитокинов и хемокинов, которые оказывают глубокое и системное влияние на метаболизм всего организма. К числу наиболее изученных адипокинов относятся адипонектин и резистин, играющие противоположные роли в метаболических процессах. Адипонектин обладает выраженными противовоспалительными и инсулинсенситизирующими свойствами, способствуя поддержанию метаболического здоровья. Однако при ожирении его концентрация в крови обычно значительно снижается, и это усугубляет метаболические нарушения. Резистин, напротив, является провоспалительным адипокином и может располагать к развитию инсулинорезистентности, тем самым усиливая патологические процессы. Нарушение баланса между этими молекулами играет ключевую роль в формировании многочисленных метаболических осложнений ожирения.

Помимо общего количества жира, огромное значение имеет его распределение в организме. Особый кли-

нический «вес» приобретает висцеральное ожирение, характеризующееся преимущественным накоплением жира в брюшной полости [12, 14]. Такой тип ожирения значительно сильнее связан с развитием инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и повышенной общей смертностью по сравнению с подкожным ожирением, которое считается относительно более доброкачественным. Кроме того, внутри висцерального жира выделяется особый вариант — эпикардальная жировая ткань, непосредственно прилегающая к сердцу. Ее избыточное накопление ассоциировано с повышенным риском ишемической болезни сердца, (ИБС) а также с более высоким числом фатальных и нефатальных коронарных событий, что подчеркивает ее прямую роль в патогенезе кардиометаболических нарушений.

Важно отметить, что индивидуальные генетические и эпигенетические факторы также могут определять предрасположенность людей к накоплению жира преимущественно в области внутренних органов и/или подкожной клетчатке. При этом висцеральная жировая ткань часто начинает активно накапливаться и увеличиваться в объеме тогда, когда возможности подкожной жировой ткани для хранения избыточных запасов триглицеридов уже исчерпаны; это указывает на ее роль в условиях перегрузки липидами. Исследования все чаще демонстрируют, что умеренное соотношение подкожной (ПЖТ) к висцеральной жировой ткани (ВЖТ) может исполнять защитную роль для метаболического здоровья. В то же время более высокое соотношение ВЖТ/ПЖТ рассматривается как независимый предиктор атеросклеротических заболеваний коронарных артерий, кардиоваскулярных осложнений и смертности [1, 10]. Кроме того, не менее важен феномен эктопического накопления жира в печени, мышцах, поджелудочной железе и других органах, не предназначенных для его длительного хранения. Это явление существенно способствует развитию метаболических нарушений, усиливая системное воспаление и инсулинорезистентность [2].

Помимо гормональных и метаболических нарушений, еще одним важным механизмом, лежащим в основе патогенеза ожирения, служит хронический воспалительный процесс. Этот процесс начинается с того, что в условиях избытка питательных веществ и стресса адипоцитов, а также из-за гипоксии в увеличивающейся жировой ткани происходит изменение ее клеточного состава. Воспалительные медиаторы, такие как насыщенные жирные кислоты, продукты распада адипоцитов и различные цитокины, высвобождаемые клетками жировой ткани, инициируют фенотипический переход макрофагов из противовоспалительных М2 в провоспалительные М1. В норме макрофаги М2 поддерживают гомеостаз жировой ткани, но при ожирении происходит их дисбаланс. При ожирении количество макрофагов М1 в жировой ткани увеличивается до поразительных 40–50% от об-

щего числа клеток жировой ткани, тогда как в норме оно составляет примерно 10% [1]. Столь значительная инфильтрация жировой ткани активированными макрофагами М1 превращает ее в мощный источник системного воспаления. Затем макрофаги М1 начинают активно вырабатывать и секретировать множество провоспалительных молекул, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Эти цитокины не только усиливают местное воспаление, но и циркулируют системно, вызывая инсулинорезистентность и другие метаболические нарушения. Они также активируют другие иммунные клетки — дендритные клетки, В-клетки, CD4+ и CD8+ Т-клетки, создавая сложную сеть иммунного ответа в жировой ткани [2]. В результате этого происходят значительные и устойчивые изменения в популяциях иммунных клеток жировой ткани, усугубляющие хронический воспалительный статус.

В результате указанных патологических процессов при ожирении развивается широкий спектр метаболических заболеваний и ССЗ. Например, у людей с ожирением значительно чаще формируется так называемая «кардиометаболическая мультиморбидность» — совокупность двух и более заболеваний, существенно ухудшающая прогноз и качество жизни. Крупное исследование с участием более 120 000 взрослых показало, что даже при умеренном ожирении (индекс массы тела 30–34,9 кг/м²) риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта и сахарного диабета 2-го типа (СД2) возрастает в 4 раза относительно лиц с нормальной массой тела [1].

Таким образом, ожирение представляет собой многофакторное, тяжелое хроническое заболевание, чей патогенез обусловлен сложным взаимодействием эндокринных, метаболических и иммунных нарушений. Хронический положительный энергетический баланс инициирует не только увеличение объема жировой ткани, но и ее функциональную дисрегуляцию, характеризующуюся изменением секреции адипокинов (снижение адипонектина, повышение резистина) и развитием персистирующего низкоинтенсивного системного воспаления. В совокупности эти патологические изменения приводят к значительному повышению риска развития кардиометаболической мультиморбидности, включая СД2, ИБС и цереброваскулярные события. Понимание этих молекулярных и клеточных механизмов необходимо для разработки инновационных, более эффективных и персонализированных стратегий профилактики и терапии ожирения и его серьезных осложнений.

Актуальные подходы к диагностике и лечению ожирения

В последние десятилетия принципы диагностики и ведения пациентов, страдающих избыточным весом или ожирением, протерпели фундаментальные изме-

нения. Во многом это обусловлено пониманием ожирения не как простого избытка жировой ткани, а как сложного хронического и сложного заболевания с многофакторным патогенезом. Наиболее широко используемый показатель — индекс массы тела (ИМТ), несмотря на свою простоту и удобство для масштабных популяционных исследований, не отражает всей сложности патологии [7]. Его ключевой недостаток заключается в том, что ИМТ не различает мышечную и жировую массу, не учитывает распределение жировой ткани и ее метаболическую активность, которая является определяющей в развитии осложнений. В связи с этим Американской ассоциацией клинической эндокринологии (American Association of Clinical Endocrinology, AACE) было предложено заменить общий термин «ожирение» на более точный диагностический термин — «адипозит-ассоциированное хроническое заболевание» (adiposity-based chronic disease, ABCD) [15]. Исходя из этого концептуального понятия, ожирение следует рассматривать как хроническое прогрессирующее патологическое состояние, при котором осложнения развиваются вследствие двух ключевых, взаимосвязанных механизмов: во-первых, это физическое воздействие избыточной жировой массы на органы и ткани, проявляющееся, например, в механической перегрузке опорно-двигательного аппарата, компрессии дыхательных путей при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) или в прямом давлении на внутренние

органы, а во-вторых, это метаболические нарушения, возникающие на фоне дисфункции жировой ткани, включая эндокринные и иммунные изменения [11]. Эти метаболические изменения включают инсулинорезистентность, дислипидемию, хроническое системное воспаление, нарушения коагуляции и повышенный риск тромботических событий, которые выступают непосредственными предикторами ССЗ, СД2 и других коморбидных состояний.

Концепция ожирения как «адипозит-ассоциированного хронического заболевания» (ABCD) строится на двух неразрывных компонентах — антропометрическом и клиническом. В то время как антропометрический этап по-прежнему включает измерение ИМТ и окружности талии для первичного скрининга, клинический этап переносит фокус на выявление и оценку тяжести ассоциированных с ожирением осложнений (Obesity-Related Chronic Diseases, ORCD) [15]. Патологическая обоснованность такого подхода заключается в том, что кардиометаболический риск увеличивают именно дисфункция адипоцитов и эктопическое отложение жира, а не его абсолютная масса. Соответственно, обновленный алгоритм AACE 2025 г. предусматривает стадирование ABCD на основе выраженности поражения органов-мишеней. Данный подход разделяет пациентов на группы от нулевой стадии (отсутствие осложнений) до продвинутых стадий, характеризующихся тяжелыми функциональными нарушениями.

Таблица 1. Осложнения и ассоциированные с ожирением заболевания
Table 1. Complications and obesity-related diseases

ABCD стадии 1	ABCD стадии 2 или 3	
	Осложнения ожирения*	Заболевания, связанные с ожирением*
ORCD в ходе первичного обследования не выявлено	ОА (коленного и тазобедренного суставов)	СД2
	СОАС	МАСГ
	Синдром гиповентиляции при ожирении	СНснФВ
	Лимфедема	Фибрилляция предсердий
	Стрессовое недержание мочи	Некоторые злокачественные новообразования
	ГЭРБ	Желчнокаменная болезнь, холецистит
	Преддиабет и метаболический синдром	Бронхиальная астма
	МАЖБП	Депрессия, тревога
	Гломерулопатия, ХБП при ожирении	Интернализованная предвзятость по поводу массы тела
	СНсФВ	Стигматизация
	АССЗ	Расстройство пищевого поведения
	Тромбоэмболия	Снижение когнитивных способностей, деменция
	Идиопатическая внутричерепная гипертензия	Воспалительные заболевания кишечника
	Инвалидизация, ограничивающая повседневную деятельность	Интертриго
	*В зависимости от патофизиологической роли ожирения у отдельных пациентов субкатегории осложнений и связанных с ожирением заболеваний могут пересекаться между собой. Определения см. во вставке А.	

Примечания: ABCD – Adiposity-Based Chronic Disease («адипозозависимое хроническое заболевание»); ORCD – Obesity-Related Complications/Diseases (ассоциированные с ожирением осложнения/заболевания); АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; МАЖБП – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени; МАСГ – метаболически-ассоциированный стеатогепатит; ОА – остеоартроз; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНснФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; ХБП – хроническая болезнь почек.

- Стадия А (Adiposity — ожирение / жировая ткань): анализ объема, дисфункции и топографии жировой ткани. Учитывая высокую значимость висцерального депо в развитии кардиометаболического риска, базовая антропометрия (окружность талии, соотношение талия/рост) в обязательном порядке дополняется инструментальными методами — биоимпедансометрией, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (DXA) и технологиями 3D-сканирования.
- Стадия В (Body Mass Index — ИМТ): использование классического критерия ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) с обязательным учетом его ограничений. Алгоритмы ААСЕ требуют корректировки пороговых значений ИМТ в зависимости от половозрастных, генетических и этнических особенностей пациента, а также соотношения мышечной и жировой массы.
- Стадия С (Complications — осложнения): скрининг и оценка тяжести ассоциированных заболеваний в рамках кардио-ренально-метаболического континуума (СД2, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек), а также респираторных и онкологических патологий.
- Стадия D (Disease burden — бремя болезни): оценка общего влияния заболевания на функциональный статус. Включает анализ физических ограничений (суставной синдром, снижение толерантности к нагрузкам, одышка) и психоэмоциональной дезадаптации, приводящей к клинической депрессии, расстройствам пищевого поведения и критическому падению качества жизни.

Ключевым нововведением алгоритмов ААСЕ 2025 г. является обязательное стадирование заболевания на основе выявления и оценки тяжести ассоциированных с ожирением осложнений (ORCD — Obesity-Related Complications/Diseases) (табл. 1). В рамках данной классификации нулевая стадия устанавливается при изолированном увеличении объема жировой ткани без клинически значимых функциональных нарушений. Первая стадия диагностируется при манифестации легких или умеренных осложнений, таких как предиабет, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), дислипидемия или начальные стадии артериальной гипертензии. Вторая стадия констатируется при наличии хотя бы одного тяжелого осложнения, к которым относятся манифестный СД2, клинически выраженные ССЗ, СОАС или тяжелый остеоартрит. Эксперты подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к классификации ORCD. Указанные коморбидные состояния подразделяются на две категории. Первую составляют непосредственные осложнения, вызванные биомеханическими (например, нагрузка на суставы, апноэ) и метаболическими (липотоксичность) последствиями избыточного накопления жировой ткани. Ко второй группе относятся ассоциирован-

ные заболевания, которые развиваются параллельно и имеют с ожирением общие патогенетические звенья, такие как СД2 и МАЗБП.

Краеугольным в лечении и ведении пациентов с избыточной массой тела на всех стадиях ABCD остается модификация образа жизни, включающая коррекцию рациона питания, когнитивно-поведенческую терапию и расширение физической активности с обязательным акцентом на сохранение мышечной массы (профилактика саркопении). На первом этапе акцент делается на коррекции пищевого поведения и комплексном изменении образа жизни, при этом должны учитываться индивидуальные особенности, потребности и предпочтения каждого пациента.

В случае недостаточной эффективности этих мер или при $\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ и наличии одного заболевания, ассоциированного с ожирением (первая и вторая стадии ABCD), базисная терапия дополняется фармакотерапией, а в отдельных клинических ситуациях рассматривается проведение бариатрической хирургии. При этом важно подчеркнуть, что современные гайдлайны и консенсусы делают упор на назначение препаратов с доказанным плейотропным, кардио- и нефропротективным действием. Абсолютный приоритет отдается инновационным молекулам инкретинового ряда — агонистам рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), а также двойным агонистам рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) / ГПП-1 (арГИП/ГПП-1). Эти классы препаратов не только обеспечивают выраженное снижение массы тела за счет центральной регуляции аппетита, но и эффективно прерывают порочный круг кардиометаболических нарушений, снижая выраженность системного низкоинтенсивного воспаления и липотоксичности. Выбор конкретного фармакологического препарата должен быть продиктован доминирующим фенотипом осложнений с целью улучшения жестких клинических исходов [16]. При этом ключевым «индикатором» эффективности терапии ожирения считается динамика массы тела в первые 3–6 мес., которая служит надежным маркером для выбора дальнейшей стратегии лечения. Так, снижение веса на 5% и менее за этот период расценивается как неполный ответ на терапию, поскольку такой результат зачастую оказывается недостаточным для значимого клинического улучшения или улучшения течения сопутствующих осложнений. В свою очередь, потеря от 5 до 15% массы тела признается «хорошим» терапевтическим ответом, который может быть оптимальным и достаточным для контроля определенных метаболических нарушений. Наилучшие результаты наблюдаются при снижении веса на 15% и более: такой показатель считается «отличным» ответом, позволяющим эффективно лечить и профилактировать широкий спектр хронических заболеваний, ассоциированных с ожирением (ORCD); кроме того, он связан со статистически значимым снижением главной конечной точки — риска крупных

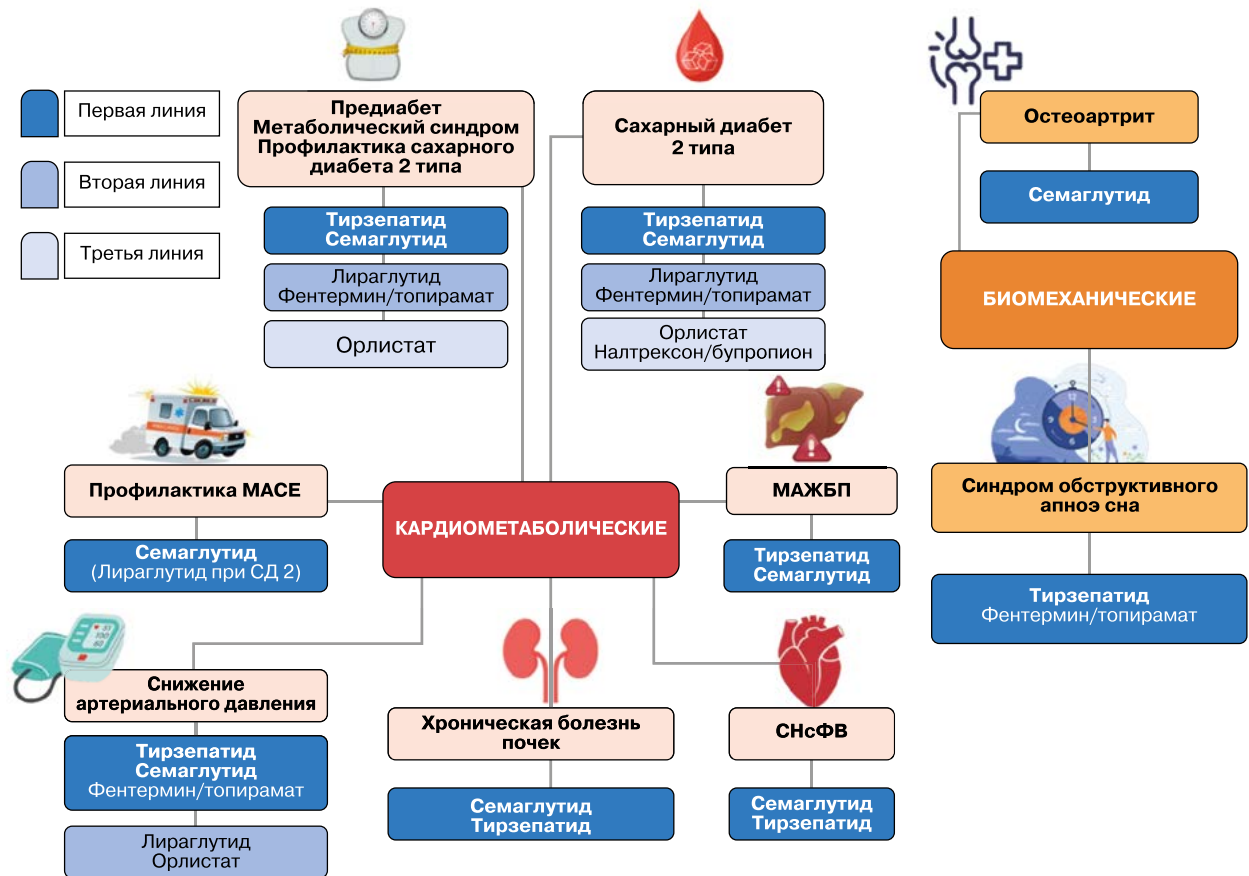


Рисунок 2. Иерархия предпочтительных препаратов при лечении ожирения
Figure 2. Hierarchy of preferred drugs in the treatment of obesity

Примечание: MACE – Major Adverse Cardiovascular Events (крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события); СД2 – сахарный диабет 2-го типа; МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE).

В обновленном документе консенсуса AACE 2025 г. значительное внимание уделяется медикаментозному подходу к лечению ожирения, который отражает системный характер патологии. В частности, в качестве инструмента для достижения целей терапии предложена иерархическая система выбора фармакотерапии, базирующаяся на результатах масштабных рандомизированных клинических исследований III фазы (рис. 2). В рамках этих работ исследователи оценивали эффекты различных лекарственных средств не только на снижение массы тела, но и на ассоциированные с ожирением осложнения (ORCD), рассматривая влияние на них в качестве первичных и жестких вторичных конечных точек. Другими словами, ключевым отличием обновленной стратегии фармакотерапии является персонализация терапевтического подхода: выбор оптимального препарата теперь определяется не только его доказанным весоснижающим потенциалом, как это было принято ранее, но и способностью воздействовать на патофизиологические механизмы и благоприятно модифицировать течение сопутствующих патологий с охватом всего спектра кардио-ренально-гепато-метаболического континуума.

Согласно документу, при ведении пациентов с предиабетом, метаболическим синдромом, а также уже манифестировавшим СД2, препаратами первой линии обоснованно признаны инкретиномиметики. Их выбор обусловлен не только выраженным влиянием на аппетит и снижение массы тела, но и благоприятным воздействием на гликемический контроль и другие метаболические параметры. Среди них выделяются арГПП-1, в частности семаглутид, и представитель арГИП/ГПП-1 тирзепатид. Клинические исследования убедительно демонстрируют, что применение этих препаратов приводит к значительному улучшению ключевых метаболических параметров (например, уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (Hb1Ac), артериального давления) и выраженному снижению риска прогрессии от предиабета к СД2.

Для пациентов, у которых терапия первой линии оказалась недостаточной или неприемлемой, что может быть связано с непереносимостью, недостаточной эффективностью или наличием противопоказаний, в качестве второй линии рекомендованы лираглутид и фиксированная комбинация фентермин + топирамат пролонгированного действия.

Терапия третьей линии, как правило, применяется в случаях резистентности к предшествующим препа-

ратам или при их непереносимости, и ограничивается применением ингибитора желудочно-кишечных липаз орлистата, а при наличии сопутствующего СД2 — комбинации налтрексон + бупропион с учетом их профиля безопасности и эффективности в комплексной терапии.

Отдельно стоит подчеркнуть, что в современных алгоритмах лечения как ожирения, так и СД2 приоритетное внимание уделяется не только снижению веса, но и профилактике МАСЕ и ХБП, а также обеспечению комплексной органопroteкции. В этом контексте семаглутид на сегодняшний день выступает единственным фармакологическим препаратом, для которого доказано достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ожирением, не имеющих сопутствующего СД2, что подтверждено результатами масштабных исследований. В частности, исследование SELECT (применение семаглутида в дозе 2,4 мг/нед. у пациентов с ожирением) продемонстрировало снижение риска МАСЕ на 20% по сравнению с группой плацебо [17]. Лираглутид в дозировке 1,8 мг/сут. также обладает кардиопротективным действием, однако его доказательная база, полученная в ходе исследования LEADER, относится исключительно к когорте пациентов с уже диагностированным СД2, что ограничивает экстраполяцию данных на пациентов без диабета [18]. В рамках продолжающегося рандомизированного исследования SURMOUNT MMO активно изучается кардиопротективный потенциал тирзепатида. Предварительные данные, представленные в программе SURMOUNT, позволяют ожидать положительных результатов, что потенциально может расширить арсенал препаратов с доказанным благоприятным влиянием на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ожирением [19]. Важно отметить, что для препаратов иных фармакологических классов, таких как орлистат, комбинации налтрексон + бупропион и фентермин + топирамата, сопоставимые данные, подтверждающие улучшение сердечно-сосудистых исходов, на данный момент отсутствуют.

При ведении пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в качестве препарата первой линии рекомендован семаглутид (в дозировке 1 мг/нед.). Его эффективность подтверждена убедительными данными, свидетельствующими о способности замедлять прогрессирование ХБП, предотвращать снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) и, что крайне важно, снижать риск развития терминальных почечных исходов, тем самым улучшая долгосрочный прогноз у данной категории пациентов. Кроме того, согласно клиническим рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2026, при одновременном наличии у пациента СД2 и ХБП семаглутид (или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) рассматривается как приоритетный компонент терапии вне зависимости от того, достигнуты ли целевые уров-

ни Hb1Ac. Лираглутид в дозировке 1,8 мг/сут. также показал выраженный нефропротективный эффект в когорте пациентов с СД2 в рамках исследования LEADER. Влияние тирзепатида на функцию почек является предметом активного изучения в текущих клинических исследованиях, включая специализированные исследования почечных исходов. Тем не менее уже имеющийся анализ данных предшествующих исследований у пациентов с СД2 позволяет с высокой долей вероятности ожидать благоприятных результатов в отношении нефропротекции.

Кроме вышеуказанных аспектов, включающих кардио- и нефропротекцию, клиническая эффективность инкретиномиметиков убедительно подтверждена в отношении других системных проявлений метаболического синдрома. Так, при МАЖБП семаглутид и тирзепатид обоснованно признаны препаратами выбора. Достижение потери массы тела на 5–10% и более на фоне применения этих препаратов является патогенетически обусловленным фактором, ведущим к регрессии стеатоза печени и, в ряде случаев, способствующим разрешению фиброза. У пациентов с сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса применение данных молекул обеспечивает достоверное улучшение как объективных показателей, так и субъективной симптоматики, повышая функциональный статус, толерантность к физическим нагрузкам и, в целом, улучшая общие исходы заболевания и качество жизни больных с СН. Нельзя не отметить и значимое влияние этих препаратов на уменьшение объема висцерального ожирения — одного из наиболее метаболически активных и опасных типов жировой ткани, а также их прямые сосудистые эффекты, которые совокупно приводят к клинически и статистически значимому снижению артериального давления. Это дополняет комплексное положительное воздействие инкретиномиметиков на кардиоваскулярную систему и демонстрирует их плейотропные эффекты, выходящие за рамки простого снижения массы тела.

Новым вектором в обновленном консенсусе стала оптимизация подходов к терапии биомеханических осложнений, традиционно ассоциированных с избыточной массой тела (преимущественно поражений коленного сустава). В этом отношении позицию препарата выбора занимает семаглутид, клиническая эффективность которого обусловлена синергией двух взаимодополняющих факторов: выраженным снижением массы тела, обеспечивающей механическую разгрузку суставных поверхностей, и системным противовоспалительным действием. В лечении среднетяжелого и тяжелого СОАС ключевую роль отводится тирзепатиду, который был одобрен FDA ввиду высокой эффективности по сравнению с традиционными методами, что открывает новые возможности для улучшения качества сна и снижения ассоциированных кардиоваскулярных рисков [20].

Наряду с соматическими проявлениями, комплексная терапевтическая стратегия ожирения теперь также учитывает и активно интегрирует психосоциальные факторы, оказывающие существенное влияние на успех лечения и качество жизни пациента. Например, было показано, что топирамат, семаглутид и лираглутид имеют высокую эффективность в купировании эпизодов компульсивного переедания и булимии за счет плеiotропных эффектов на нейробиологические субстраты пищевого поведения, включающих модуляцию центров вознаграждения, аппетита и насыщения в центральной нервной системе. В свою очередь, налтрексон, часто используемый в комбинации с бупропионом, а также арГПП-1 за счет воздействия на дофаминергические пути обладают значительным потенциалом в лечении различных форм аддиктивного поведения, включая алкогольную зависимость. Топирамат дополнительно эффективен в профилактике мигрени, а бупропион показан при лечении никотиновой зависимости.

Резюмируя вышеизложенное, очевидно, что на сегодняшний день наблюдаются значимые изменения в парадигме ведения пациентов с ожирением. Для эффективного ведения пациентов с избыточной массой тела современная медицина переходит к парадигме «Adiposity-Based Chronic Disease» (ABCD) — хронического заболевания, обусловленного избыточным накоплением жировой ткани. Такой подход подчёркивает необходимость комплексного лечения, направленного не только на коррекцию веса, но и на улучшение общего состояния здоровья и профилактику осложнений. Это принципиально отличается от подхода, сфокусированного исключительно на снижении массы тела или ИМТ, и предполагает управление всеми ассоциированными с ожирением осложнениями. Действительно, при сопоставлении эффективности традиционных лекарственных средств, таких как ингибитор желудочно-кишечных липаз орлистат и анорексигенный препарат сибутрамин, с представителями инкретинового ряда, становится очевидным, что современные алгоритмы ведения и лечения пациентов претерпевают существенные изменения. Если для орлистата и сибутрамина характерно достижение в среднем 4–9% снижения веса от исходного, то применение арГПП-1 длительного действия, и особенно арГИП/ГПП-1 (тирзепатид), демонстрирует результаты, сопоставимые с эффектами бариатрической хирургии (15–22% и более снижение массы тела). Однако, ключевым преимуществом инкретиномиметиков является не только выраженный весоснижающий эффект, но и плеiotропное действие на многие органы и системы, выходящее далеко за рамки коррекции индекса массы тела. Эти препараты обеспечивают выраженную кардио- и нефропротекцию, способствуют разрешению стеатогепатита и нормализации углеводного обмена, а также оказывают благоприятное воздействие на артериальное давление и липидный

профиль, что делает их средствами первого выбора для пациентов с высоким коморбидным фоном и значительным риском развития осложнений. В то время как орлистат и, возможно, другие препараты с более ограниченным спектром действия сохраняют свою актуальность в качестве доступных опций для краткосрочного контроля веса или у пациентов с определенными фенотипами пищевого поведения без выраженных коморбидностей, инкретиновая терапия представляет собой более мощный и патогенетически обоснованный инструмент долгосрочного управления метаболическим здоровьем и профилактики осложнений ожирения. Следовательно, выбор терапии ожирения должен базироваться на комплексной оценке индивидуального сердечно-сосудистого риска, метаболического статуса и наличия сопутствующих заболеваний: при таком подходе приоритет явно смещается в сторону средств, способных не только вызывать значимое снижение массы тела, но и улучшать долгосрочный прогноз и качество жизни пациента, минимизируя риск развития ассоциированных с ожирением осложнений и улучшая функционирование органов и систем.

Учитывая высокую распространенность ожирения и СД2 в России, а также крайне негативное влияние этих состояний на продолжительность и качество жизни, для отечественных пациентов критически важным является вопрос доступности терапии тирзепатидом. На данный момент оригинальный 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 обладают биологической эквивалентностью. Функциональная и метаболическая эквивалентность препаратов была достоверно подтверждена в двух клеточных тестах, отражающих фармакологически релевантные механизмы действия терзипатида, — активацию рецепторов ГПП-1 и ГИП [21].

Заключение

Таким образом, ожирение представляет собой одну из наиболее сложных медико-социальных проблем современности, масштабы которой приобрели характер глобальной эпидемии XXI в. Неуклонный рост распространенности данного заболевания обусловлен воздействием генетических, нейроэндокринных, средовых и поведенческих факторов. На сегодняш-

ний день ожирение расценивается как хроническое, рецидивирующее и прогрессирующее заболевание, требующее долгосрочного мультидисциплинарного поведения. Особое место в современном арсенале средств лечения ожирения занимает инкретиновая терапия. Появление арГПП-1 длительного действия, а впоследствии и арГИП/ГПП-2 ознаменовало значимый

прорыв в фармакотерапии ожирения. Препараты этих групп дают не только выраженный и устойчивый эффект снижения массы тела, но и обладают доказанным кардио- и нефропротективным действием, что позволяет воздействовать на многие патофизиологические пути развития кардио-рено-гепато-метаболического синдрома.

Литература/References

- Banerjee D, Giamouzis G, Marwick TH, von Haehling S. Obesity's systemic impact: Exploring molecular and physiological links to diabetes, cardiovascular disease, and heart failure. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1681766. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1681766>
- Gallo G, Desideri G, Savoia C. Update on obesity and cardiovascular risk: from pathophysiology to clinical management. *Nutrients*. 2024;16(16):2781. <https://doi.org/10.3390/nu16162781>
- BD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: A forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025;405(10481):813–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00355-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00355-1)
- Kaplan LM, Golden A, Jinnett K, Kolotkin RL, Kyle TK, Look M, et al. Perceptions of barriers to effective obesity care: Results from the National ACTION study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):61–69. <https://doi.org/10.1002/oby.22054>
- McNaught J. Pathophysiology of obesity. *J Clin Lipidol*. 2026;20(1S):21–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.06.016>
- Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79–132. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00253>
- Carbone F, Despres JP, Ioannidis JPA, Neeland IJ, Garruti G, Busetto L, et al. Bridging the gap in obesity research: A consensus statement from the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest*. 2025;55(8):e70059. <https://doi.org/10.1111/eci.70059>
- Muller TD, Bluher M, Tschop MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: Advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):201–23. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>
- Golden A. Obesity's impact. *Nurs Clin North Am*. 2021;56(4):xiii–xiv. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2021.08.004>
- Gjermeni E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchhof M, Bundalian L, Katzmman JL, et al. Obesity – an update on the basic pathophysiology and review of recent therapeutic advances. *Biomolecules*. 2021;11(10):1426. <https://doi.org/10.3390/biom11101426>
- Fruhbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of obesity: An EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. *Obes Facts*. 2019;12(2):131–36. <https://doi.org/10.1159/000497124>
- Tahrani AA, Panova-Noeva M, Schloot NC, Hennige AM, Soderberg J, Nagdowski J, et al. Stratification of obesity phenotypes to optimize future therapy (SOPHIA). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;17(10):1031–39. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2264783>
- Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Fraiman J, Bayer S, Henneberg M. Microevolutionary hypothesis of the obesity epidemic. *PLoS One*. 2024;19(8):e0305255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305255>
- From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO); Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018;13(6):612–32. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2025.07.017>
- Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: A review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01937-x>
- Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2049–57. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02996-7>
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
- Kanu C, Shinde S, Chakladar S, Dennehy EB, Weaver TE, Poon JL, Malhotra A. Effect of tirzepatide treatment on patient-reported outcomes among SURMOUNT-OSA participants with obstructive sleep apnea and obesity. *Sleep Med*. 2025;134:106719. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2025.106719>
- 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, Kobleva 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>

Рукопись получена 09.01.2026. Рецензия получена 20.03.2026. Принята к публикации 20.04.2026.

Received: 09.01.2026. Revision Received: 20.03.2026. Accepted: 20.04.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Измайлова Мария Ярагевична — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

Вартпатрикова Наталья Александровна — студентка 3 курса факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1. ORCID: 0009-0007-2906-4082; e-mail: vartpatrikova@gmail.com

AUTHORS INFO

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

Mariam Ya. Izmailova — assistant at the Department of endocrinology. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

Natalia A. Vartpatrikova — a third-year student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University. Address: Leninskie Gory, 1, sector «A», room 911, 119991, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0009-0007-2906-4082; e-mail: vartpatrikova@gmail.com



© Ушанова Ф.О., Аракелов С.Э., Омарова М.М., 2026



Пароксизм фибрилляции предсердий как маска тиреотоксикоза у пожилого пациента: особенности диагностики и роль скрытых причин

Ушанова Ф.О.¹✉, Аракелов С.Э.², Омарова М.М.¹

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.П. Демикова ДЗМ», Москва, Россия

Своевременное выявление тиреотоксикоза у пожилых людей зачастую сопряжено со сложностями, так как состояние в большинстве случаев характеризуется малосимптомным течением, а классические симптомы гиперактивации симпатической нервной системы могут быть стертыми или вовсе отсутствовать. В представленном наблюдении описывается клинический случай пациента 68 лет с отягощенным кардиологическим анамнезом, у которого впервые возникший пароксизм фибрилляции предсердий выступил в роли «кардиальной маски» синдрома тиреотоксикоза и отправной точки для дальнейшего диагностического поиска. Несмотря на положительный титр антител к рецепторам тиреотропного гормона, диагноз диффузного токсического зоба вызывал сомнения, в связи с чем пациенту было выполнено дообследование с целью уточнения причины тиреотоксикоза. При проведении скintiграфии щитовидной железы был выявлен локальный фокус повышенного захвата радиофармпрепарата в проекции ранее выявленной микрокарциномы. Развитие тяжелого лекарственного гепатита на фоне приема тиамазола сделало невозможной стандартную предоперационную подготовку. Этот случай подчеркивает диагностическую ценность впервые возникшей фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов, необходимость онкологической настороженности даже в отношении узлов с признаками функциональной активности, а также важность персонализированного междисциплинарного подхода в сложных клинических ситуациях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тиреотоксикоз, папиллярный рак щитовидной железы, функционально активный рак щитовидной железы, функциональная автономия, лекарственный гепатит, радиоiodотерапия, синдром Марин – Ленхарта

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 «Focus Эндокринология».



Для цитирования: Ушанова Ф.О., Аракелов С.Э., Омарова М.М. Пароксизм фибрилляции предсердий как маска тиреотоксикоза у пожилого пациента: особенности диагностики и роль скрытых причин. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):73–78. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-10>

Atrial fibrillation paroxysm as a mask of thyrotoxicosis in an elderly patient: Diagnostic features and the role of hidden causes

Fatima O. Ushanova¹✉, Sergey E. Arakelov², Marin M. Omarova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² V.P. Demikhov City Clinical Hospital of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russia

Timely detection of thyrotoxicosis in the elderly is often difficult, since the condition in most cases is characterized by a low-symptomatic course, and the classic symptoms of hyperactivation of the sympathetic nervous system may be erased or completely absent. The presented case study describes a clinical case of a 68-year-old patient with a burdened cardiological history, in whom a paroxysm of atrial fibrillation for the first time appeared as a “cardiac mask” of thyrotoxicosis syndrome and a starting point for further diagnostic search. Despite the positive titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors, the diagnosis of diffuse toxic goiter caused complications, and therefore the patient underwent further examination to clarify the cause of thyrotoxicosis. Thyroid scintigraphy revealed a local focus of increased radiopharmaceutical uptake in the projection of a previously identified microcarcinoma. The development of severe drug-induced hepatitis while taking thiamazole made standard preoperative preparation impossible. This case highlights the diagnostic value of newly emerging atrial fibrillation in comorbid patients, the need for oncological vigilance even in relation to nodes with signs of functional activity, as well as the importance of a personalized interdisciplinary approach in complex clinical situations.

Key words: atrial fibrillation, thyrotoxicosis, papillary thyroid cancer, functioning thyroid cancer, functional autonomy, drug-induced hepatitis, radioiodine therapy, Marine – Lenhart 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: Ushanova FO, Arakelov SE, Omarova MM. Atrial fibrillation paroxysm as a mask of thyrotoxicosis in an elderly patient: Diagnostic features and the role of hidden causes. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):73–78. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-10>

Введение

Тиреотоксикоз — это клинический синдром, обусловленный избыточным уровнем циркулирующих гормонов щитовидной железы (ЩЖ), распространенность которого составляет около 1,2% [1]. Выявление тиреотоксикоза требует проведения тщательной дифференциальной диагностики и выявления этиологического фактора с целью определения верной тактики ведения пациента. Наиболее частыми причинами синдрома являются болезнь Грейвса, токсическая аденома, многоузловой токсический зоб, деструктивные тиреоидиты, а также лекарственно-индуцированный тиреотоксикоз [2].

Клиническая картина тиреотоксикоза может варьировать от бессимптомного течения до угрожающего жизни состояния — тиреотоксического криза. Известно, что избыток тиреоидных гормонов оказывает негативное влияние на сократительную функцию миокарда, гемодинамику, а также проводящую систему сердца [3]. Таким образом, сердечно-сосудистые проявления тиреотоксикоза относятся к наиболее ярким и клинически значимым. Особое место в их ряду занимают нарушения сердечного ритма, среди которых фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частое и потенциально опасное осложнение. ФП связана с увеличением риска смертности из-за сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений. Ее распространенность среди пациентов с тиреотоксикозом составляет от 5 до 15% [4].

Своевременное диагностирование тиреотоксикоза у пожилых людей зачастую представляет сложности, поскольку у пациентов этой возрастной группы он нередко протекает малосимптомно, когда классические симптомы гиперактивации симпатической нервной системы (тремор, потливость, раздражительность) могут быть стертыми или вовсе отсутствовать. Такое снижение чувствительности к действию тиреоидных гормонов, возможно, может объясняться снижением адренергического тонуса, нарушением транспорта этих гормонов в клетку, сокращением количества рецепторов тиреоидных гормонов, а также уменьшением активности цитозольной дейодиназы в пожилом возрасте [5]. Кроме того, зачастую пожилые больные уже имеют хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, за проявлениями которых могут скрываться симптомы тиреотоксикоза. В случаях малосимптомного тиреотоксикоза ФП часто выступает первым и единственным клинически значимым признаком дисфункции ЩЖ, что делает ее «кардиальной маской» эндокринного заболевания [6].

В свете вышеизложенного скрининг функции ЩЖ (определение уровня тиреотропного гормона) у всех пациентов с впервые выявленной ФП представляется клинически и экономически оправданным [7]. Своевременное выявление и коррекция тиреотоксикоза не только повышают вероятность восстановления и поддержания синусового ритма, но и потенциаль-

но снижают риск тромбоэмболических осложнений и развития сердечной недостаточности [8].

В данной статье представлен клинический случай детекции тиреотоксикоза у пациента пожилого возраста на фоне впервые установленной ФП, что послужило отправной точкой для дальнейшего дифференциально-диагностического поиска и даже выявления онкологического процесса. Кроме того, в этом наблюдении описаны возможные подводные камни, возникающие в процессе диагностики и лечения тиреотоксикоза.

Описание клинического случая

Пациент Н., 68 лет, был госпитализирован в отделение эндокринологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы» в связи с декомпенсацией углеводного обмена с жалобами на периодически возникающие перебои в работе сердца и эпизоды тахикардии.

Известно, что **анамнез пациента** отягощен по заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В течение длительного времени Н. страдает гипертонической болезнью, с максимальным повышением артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст., ишемической болезнью сердца (стенокардией напряжения 2 функционального класса). Кроме того, пациент перенес серию чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в 2018, 2019, 2020, 2024 гг. На постоянной основе получает терапию следующим лекарственными средствами: эплеренон 25 мг, индапамид 1.5 мг, лозартан 50 мг 2 раза/сут., бисопролол 5 мг, аторвастатин 80 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг.

Данные физического осмотра: рост 176 см, вес 90 кг, индекс массы тела (ИМТ) 29,1 кг/м². АД — 135/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 78 уд./мин., ритм правильный. ЩЖ при пальпации мягкой консистенции, не увеличена, узловые образования не пальпировались. При объективном осмотре глазные симптомы (ретракция века, лагофтальм, экзофтальм, симптомы Штельвага, Мебиуса, Грефе) не выявлены. Экзофтальм отсутствовал.

Данные лабораторных исследований: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 9,5%. Показатели печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 41 Ед./л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 25 Ед./л) находились в пределах референсных значений.

На момент поступления: по данным электрокардиографии (ЭКГ) стабильный синусовый ритм с ЧСС 73 уд./мин. и горизонтальным положением электрической оси сердца. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены диффузные изменения паренхимы печени по типу жировой дистрофии, диффузные изменения поджелудочной железы.

В ходе госпитализации 17.12.2025 пациент предъявил жалобы на сердцебиение, дискомфорт в грудной клетке и перебои в работе сердца. При регистрации ЭКГ был зафиксирован ритм ФП со средней частотой

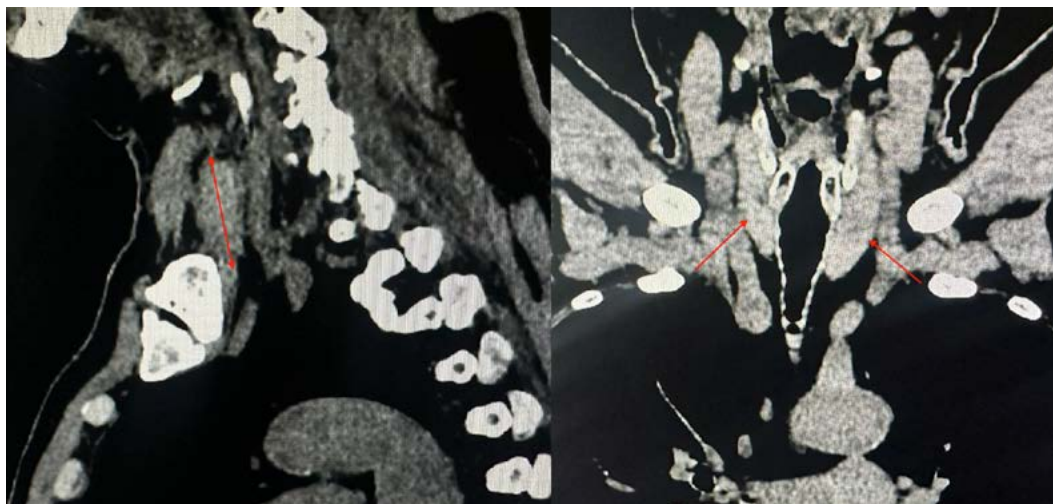


Рисунок 1. Компьютерная томограмма шеи и органов грудной клетки наблюдавшегося пациента

Figure 1. Computed tomography scan of the neck and chest organs of the observed patient. Note: the lobes of the thyroid gland are shown by the arrows

Примечание: стрелками показаны доли щитовидной железы.

желудочковых сокращений 107 уд./мин. По рекомендации кардиолога была проведена медикаментозная кардиоверсия болюсным введением амиодарона 600 мг внутривенно, после чего ритм восстановился до синусового.

С целью дообследования пациенту было выполнено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. По данным исследования у пациента отмечалась ФП, которая занимала около 22% времени записи, с колебаниями частоты сокращений желудочков от 61 до 224 уд./мин. Также были зарегистрированы наджелудочковые нарушения ритма — эпизоды тахикардии и экстрасистолы (всего 378). Желудочковых нарушений и признаков ишемии миокарда обнаружено не было, однако наблюдались удлинение интервала QT и снижение вариабельности сердечного ритма.

При проведении эхокардиографии были обнаружены незначительная дилатация левого предсердия, атеросклеротические изменения корня аорты, створок митрального и аортального клапана. Отмечалась удовлетворительная систолическая функция, фракция выброса левого желудочка составила 58% по Симпсону, зоны нарушения локальной сократимости не были выявлены.

Пациент прошел консультирование у врача-кардиолога. Специалистом был рекомендован прием антикоагулянтной (апиксабан 5 мг 2 раза/сут.), антиагрегантной, гиполипидемической, а также антигипертензивной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, тиазидные диуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов и спиронолактон.

В рамках *дифференциальной диагностики* причин впервые возникшей ФП было проведено исследование тиреоидного статуса, по результатам которого выявлен манифестный тиреотоксикоз: тиреотроп-

ный гормон (ТТГ) — <0,005 мкМЕ/мл (референсный интервал 0,27–4,2 мкМЕ/мл), свободный тироксин (Т4) — 3,07 нг/дл (0,93–1,71 нг/дл), свободный трийодтиронин (Т3) — 6,22 пг/мл (2,02–4,43 пг/мл).

С целью дифференциальной диагностики синдрома тиреотоксикоза пациенту было проведено дообследование. При лабораторном исследовании установлено повышение титра антител к рецептору ТТГ — 5,11 МЕ/л (<1,75 МЕ/л). При УЗИ ЩЖ визуализированы неспецифические изменения. Объем железы составил 12,7 см³, контуры ровные, структура однородная, эхогенность повышена, узловые образования патологической значимости не обнаружены (TI-RADS 1).

Учитывая несоответствие объема ЩЖ выраженности тиреотоксикоза, было заподозрено атипичное расположение железы. Для уточнения размеров и расположения зоба пациенту была выполнена компьютерная томография шеи и органов грудной клетки. В ходе исследования выявлено незначительное увеличение ЩЖ за счет левой доли (30 × 20 × 57 мм) с распространением до нижнего края грудино-ключичного сочленения слева (рис. 1).

Таким образом, пациенту был установлен *диагноз*: «Диффузный токсический зоб 0 ст. (по ВОЗ от 2001 г.). Манифестный тиреотоксикоз тяжелого течения».

С целью достижения эутиреоза пациенту была инициирована терапия препаратом тиамазол в суммарной дозе 30 мг/сут. 19.12.2025 у Н. развился рецидив пароксизма ФП с высокой ЧСС (до 153 уд./мин.) и появлением на ЭКГ признаков недостаточности кровоснабжения миокарда. В связи с нестабильностью гемодинамики его перевели в отделение реанимации, где после медикаментозной седации была успешно выполнена электрокардиоверсия (ЭИТ) синхронизированным разрядом 150 Дж, что позволило восстановить и в дальнейшем стабилизировать синусовый ритм.

Таблица 1. Динамика уровня печеночных трансаминаз у наблюдавшегося пациента на фоне терапии тиамазолом и последующей отмены препарата**Table 1. Dynamics of liver transaminase levels in the observed patient during thiamazole therapy and after its discontinuation**

Показатель	15.12.2025	19.12.2025	20.12.2025	22.12.2025
АЛТ, Ед/л (0–41)	41	125	173,9	103,3
АСТ, Ед/л (0–37)	25	49,4	134,1	45,5

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

При контрольном биохимическом исследовании крови на фоне приема тиамазола наблюдалось значительное увеличение уровня печеночных трансаминаз. Зафиксировано повышение АЛТ более чем в 4 раза от исходного уровня (с 41 Ед./л при поступлении до 173,9 Ед./л на фоне терапии), АСТ – более чем в 5 раз (с 25 до 134,1 Ед./л) (табл. 1).

Проведение повторного УЗИ органов брюшной полости позволило исключить обструкцию желчевыводящих путей и свидетельствовало против билиарной причины цитолитического синдрома. Учитывая резкое повышение печеночных ферментов за 3 дня терапии, пациенту был поставлен диагноз «лекарственный гепатит». Прием препарата тиамазол был немедленно прекращен ввиду высокого риска прогрессирования гепатита. Для контроля симптомов тиреотоксикоза и блокады периферической конверсии Т4 в Т3 больному была назначена терапия бета-блокатором метопрололом 100 мг/сут.

Учитывая развитие лекарственного гепатита на фоне терапии тиамазолом, пациенту было рекомендовано обращение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (НМИЦ эндокринологии) для получения консультации врача-радиолога и рассмотрения вопроса о проведении радикального лечения – терапии радиоактивным йодом (I-131). Также было рекомендовано контрольное исследование АСТ, АЛТ, свободного Т3 и свободного Т4 в динамике.

24 декабря 2025 г. пациент обратился к врачу-эндокринологу НМИЦ эндокринологии, от которого получил направление на госпитализацию с целью проведения радиойодтерапии. Пациенту была рекомендована терапия преднизолоном в дозе 20 мг/сут. с отменой препарата за 5 дней до радиойодтерапии. Также ему была назначена терапия препаратом из группы ингибиторов протонной помпы на протяжении всего курса применения глюкокортикостероида. Анализ крови от 11.01.2026

на фоне приема преднизолона: ТТГ – <0,0083 мкМЕ/мл, свободный Т4 – 1,74 нг/дл (0,93–1,71), свободный Т3 – 4,37 пг/мл (2,02–4,43). При оценке тиреоидного статуса в динамике от 19.01.2026 достигнуто эутиреоидное состояние: ТТГ – 0,01 мкМЕ/мл (0,35–4,94), свободный Т4 – 1,37 нг/дл (0,93–1,71), свободный Т3 – 3,64 пг/мл (2,02–4,43) (табл. 2).

При повторном УЗИ ЩЖ от 14.01.2026 определялась диффузно-неоднородная структура железы со «слоистостью» и «дольчатостью» ткани. В средней трети левой доли по задней поверхности наблюдалось гипозоногенное вертикально ориентированное образование с гиперэхогенными включениями, без четкой капсулы, размерами 0,7 × 0,6 × 0,5 см (EU TIRADS 5). Общий объем щитовидной железы составил 16,6 см³. Васкуляризация при цветовом доплеровском картировании умеренно усилена. Также визуализированы регионарные паратрахеальные лимфатические узлы с обеих сторон размерами до 0,7 × 0,4 см, овальной формы, пониженной эхогенности, обычной эхоструктуры.

В связи с обнаружением образования левой доли пациенту было выполнено исследование уровня кальция (результат – 10,3 пг/мл при референсном интервале 0–12 пг/мл), а также проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) образования. По данным цитологического исследования в мазке были найдены группы клеток папиллярной карциномы ЩЖ (категория VI по Bethesda Thyroid Classification).

21.01.2026 пациенту была сделана **сцинтиграфия ЩЖ с Tc-99m-пертехнетатом**. В ходе исследования визуализированы сцинтиграфические признаки узлового образования (с учетом данных УЗИ) с умеренно повышенной функциональной активностью размерами 14 × 14 мм в проекции средней трети левой доли ЩЖ на фоне сниженного накопления в прилежащей тиреоидной ткани и контрлатеральной доле. Индекс захвата радиофармацевтического препарата (РФП) составил

Таблица 2. Исследование тиреоидного статуса в динамике у наблюдавшегося пациента**Table 2. Thyroid status monitoring in the observed patient**

Показатель	18.12.2025	11.01.2026	19.01.2026
Т3 св.	6,22 пг/мл (2,02–4,43)	4,37 пг/мл (2,02–4,43)	3,64 пг/мл (2,02–4,43)
Т4 св.	3,07 нг/дл (0,93–1,71)	1,72 нг/дл (0,93–1,71)	1,37 нг/дл (0,93–1,71)
ТТГ, мкМЕ/мл	<0,005	<0,0083	0,01

Примечание: Т3 св. – свободный трийодтиронин; Т4 св. – свободный тироксин; ТТГ – тиреотропный гормон.

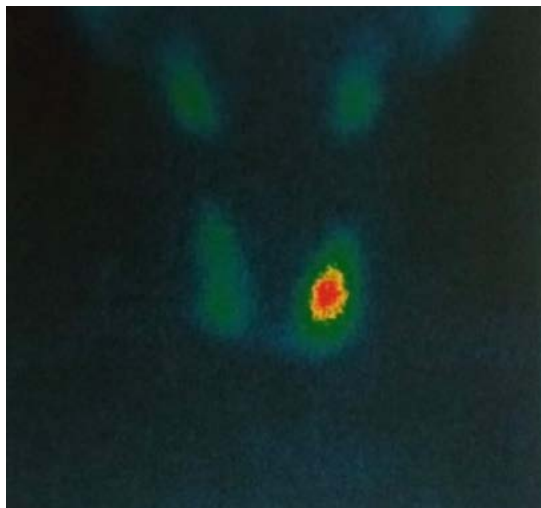


Рисунок 2. Данные сцинтиграфии щитовидной железы с Tc-99m у наблюдавшегося пациента: фокус усиленного захвата радиофармпрепарата в средней трети левой доли
Figure 2. Thyroid scintigraphy data with Tc-99m in the observed patient: A focus of increased radiopharmaceutical uptake in the middle third of the left lobe

1% (0,8–1,7), распределение РФП – 30% в правой доле и 70% в левой (рис. 2).

Таким образом, впервые возникшая ФП привела к выявлению тиреотоксикоза, обусловленного функционально активным образованием левой доли ЩЖ. На основании полученных данных был установлен следующий диагноз: «Папиллярная микрокарцинома левой доли щитовидной железы. Манифестный тиреотоксикоз продуктивного генеза, положительная динамика».

Был проведен онкологический консилиум. С учетом кардиоваскулярных рисков, невозможности проведения тиреостатической терапии ввиду развития лекарственного гепатита, цитолитического синдрома, в условиях НМИЦ эндокринологии было принято решение о проведении лечения пациента в два этапа. Первый этап – радиойодтерапия с целью купирования тиреотоксикоза, второй – хирургическое лечение после компенсации гемодинамических параметров.

30.01.2026 больному была выполнена радиойодтерапия. Он был выписан с диагнозом: «Папиллярный рак щитовидной железы. Состояние после радиойодтерапии от 30.01.2026». Пациенту запланировано проведение хирургического вмешательства.

Обсуждение

У наблюдавшегося пациента 68 лет с отягощенным кардиологическим анамнезом впервые возникший пароксизм ФП стал отправной точкой для дальнейшего диагностического поиска. Такая картина соответствует феномену малосимптомного «апатичного» тиреотоксикоза у лиц пожилого возраста, при котором сердечно-сосудистые симптомы, такие как аритмия, выходят на первый план в клинической картине, а другие классические признаки тиреотоксикоза (тремор, потливость, снижение массы тела, мышечная слабость)

отсутствуют. Наш пример подтверждает необходимость обязательного исследования уровня ТТГ у всех пациентов с впервые выявленным пароксизмом ФП.

Кроме того, важным аспектом правильной тактики ведения пациентов с синдромом тиреотоксикоза является проведение сцинтиграфии ЩЖ в сомнительных случаях. В данном клиническом случае отсутствие визуализации узловых образований при первичном УЗИ ЩЖ, а также положительный титр антител к рецепторам ТТГ привели к установке диагноза диффузного токсического зоба. Однако уже при выполнении сцинтиграфии ЩЖ был обнаружен одиночный «горячий» узел, что характерно для функциональной автономии этого органа. ТАБ и цитологическое исследование узла помогли обнаружить папиллярную микрокарциному левой доли ЩЖ. Вероятность выявления злокачественного новообразования ЩЖ у пациентов с тиреотоксикозом крайне мала, однако ее не следует игнорировать. По данным обзора литературы, сделанного Mirfakhraee S. et al., распространенность злокачественных новообразований среди солитарных гиперфункционирующих узлов составляет около 3,1%. Авторы этой работы проанализировали 77 случаев солитарных гиперфункционирующих узлов, в которых был подтвержден рак ЩЖ. Наибольшую долю злокачественных гиперфункционирующих образований составил папиллярный рак ЩЖ (57,1%). Фолликулярный рак ЩЖ был обнаружен в 36,4% случаев, Гюртле-клеточная карцинома – в 7,8% образцов [9]. В настоящее время считается, что тиреотоксикоз, сопровождающийся злокачественным новообразованием ЩЖ может иметь следующие причины: 1 – сочетание болезни Грейвса и нефункционирующего рака ЩЖ; 2 – сочетание болезни Грейвса и функционирующего рака ЩЖ; 3 – сочетание токсической аденомы и нефункционального рака ЩЖ; 4 – тиреотоксикоз, связанный с разрушением ткани ЩЖ ввиду быстрого роста злокачественного новообразования; 5 – наличие метастазов рака ЩЖ, вырабатывающих избыток тиреоидных гормонов; 6 – функциональный рак ЩЖ, при котором ткань опухоли производит тиреоидные гормоны [10].

С учетом данных сцинтиграфии такое образование может являться функционально активным раком ЩЖ или нефункционирующей микрокарциномой на фоне функционально активного узлового образования. Функционально активный папиллярный рак ЩЖ встречается крайне редко и может быть связан с активирующими мутациями в гене рецептора ТТГ [10].

Описанный случай также можно рассмотреть в рамках синдрома Марин – Ленхарта, характеризующегося сочетанием болезни Грейвса и функционирующих узлов ЩЖ. Однако критерии его диагностики до конца не определены. Neuman D. et al. были предложены следующие критерии наличия этого синдрома: 1 – выявление гипертиреоза, включая серологическое подтверждение болезни Грейвса (антитела к рецептору

ТТГ); 2 – повышенный захват радиоактивного йода и наличие «холодных» или «горячих» узлов; 3 – выявление гиперпластического поражения или фолликулярной аденомы при биопсии узлов ЩЖ [11]. В литературе также описаны случаи функционирующих папиллярных карцином ЩЖ в рамках синдрома Марин – Ленхарта [12, 13].

Таким образом, тиреотоксикоз не исключает злокачественность выявленного образования, несмотря на ее редкость. И даже при скинтиграфической картине «горячего» узла в случае наличия подозрительных ультразвуковых критериев по классификации EU-TIRADS следует проводить ТАБ с последующим цитологическим исследованием. Особенно это значимо в ситуациях, когда в качестве метода лечения функциональной автономии не планируется проведение хирургического вмешательства.

Основным методом лечения карциномы ЩЖ, сопровождающейся гипертиреозом, служит хирургическое вмешательство. Оно не только позволяет удалить злокачественное образование с последующим

подтверждением диагноза, но и устраняет причину тиреотоксикоза [14].

Заключение

Приведенный клинический случай служит наглядной иллюстрацией чрезвычайной важности междисциплинарного взаимодействия эндокринолога, онколога, кардиолога и радиолога при принятии решений о лечении коморбидных пациентов со сложными патологиями. Он позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, впервые возникшая ФП у пожилого пациента с коморбидной патологией требует исключения тиреотоксикоза и последующего проведения дифференциально-диагностических мероприятий. Во-вторых, даже при выявлении «горячего» узла необходимо учитывать риск злокачественности образования, основываясь на данных УЗИ и семейного анамнеза. В-третьих, персонализированный, этапный подход с привлечением специалистов разного профиля может стать спасительным вариантом в сложных и нестандартных клинических ситуациях.

Литература/References

1. Мельниченко Г.А., Ларина И.И. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение. Терапевтический архив. 2018;90(10):4–13. [Melnichenko GA, Larina II. Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and treatment. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2018;90(10):4–13 (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-13>
2. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A review. JAMA. 2023;330(15):1472–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052>
3. Cappola AR, Desai AS, Medici M, Cooper LS, Egan D, Sopko G, et al. Thyroid and cardiovascular disease: Research agenda for enhancing knowledge, prevention, and treatment. Thyroid. 2019;29(6):760–77. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0416>
4. Koowattanatianchai S, Pocathikorn A, Rangsriseeneepitak V, et al. Atrial fibrillation in the context of thyrotoxicosis: Prevalence and clinical determinants. J Clin Med Res. 2025;17(12):716–25. <https://doi.org/10.14740/jocmr6413>
5. Mooradian AD. Age-related resistance to thyroid hormone action. Drugs Aging. 2019;36(11):1007–14. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00711-7>
6. Samuels MH. Hyperthyroidism in aging (updated 2025 Nov 24). In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278986/> (date of access – 01.02.2026).
7. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):3314–414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
8. Kostopoulos G, Effraimidis G. Epidemiology, prognosis, and challenges in the management of hyperthyroidism-related atrial fibrillation. Eur Thyroid J. 2024;13(2):e230254. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0254>
9. Mirfakhraee S, Mathews D, Peng L, Woodruff S, Zigman JM. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: Review of the literature. Thyroid Res. 2013;6(1):7. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-7>
10. Hu L, Wu Y. Papillary thyroid carcinoma presenting as a functioning thyroid nodule: Report of 2 rare cases. Int J Clin Exp Pathol. 2020;13(11):2895–906.
11. Neuman D, Kuker R, Vendrame F. Marine – Lenhart syndrome: Case report, diagnosis, and management. Case Rep Endocrinol. 2018;2018:3268010. <https://doi.org/10.1155/2018/3268010>
12. Uludag M, Aygun N, Ozel A, Yener Ozturk F, Karasu R, Ozguven BY, et al. A rare presentation of autonomously functioning papillary thyroid cancer: Malignancy in Marine – Lenhart syndrome nodule. Case Rep Surg. 2016;2016:8740405. <https://doi.org/10.1155/2016/8740405>
13. Masjkur J, Thurnheer M, Maas OC, Schuler R, Strey C. A rare case of papillary thyroid carcinoma in Marine – Lenhart syndrome – indication for biopsy of hot thyroid nodules? JCEM Case Rep. 2024;2(7):luae116. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae116>
14. Khan S, Khan M, Kamin M, Rizwan A. Thyroid papillary carcinoma and hyperthyroidism: A case study. EMJ Oncology. 2022. <https://doi.org/10.33590/emjoncol/21-00176>

Рукопись получена 01.02.2026. Рецензия получена 16.03.2026. Принята к публикации 20.04.2026.

Received: 01.02.2026. Revision Received: 16.03.2026. Accepted: 20.04.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ушанова Ф.О., Омарова М.М. – сбор материала, написание текста, редактирование.

Аракелов С.Э. – концепция, научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и формировании заключительной версии статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Fatima O. Ushanova, Marin M. Omarova – writing of the article, data processing.

Sergey E. Arakelov – article concept, scientific leading, approval of the manuscript for publication.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ушанова Фатима Омариевна ✉ – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. 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

Аракелов Сергей Эрнестович – д.м.н. проф., главный врач. ORCID: 0000-0003-3911-8543; e-mail: doctorgkv@gmail.com.

Омарова Марин Мусаевна – клинический ординатор. ORCID: 0009-0000-8724-6721; e-mail: marinomarova@icloud.com

AUTHORS INFO

Fatima O. Ushanova ✉ – C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia. ORCID 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Sergey E. Arakelov – Dr. Sci. (Med.), prof., chief physician. ORCID: 0000-0003-3911-8543; e-mail: kirill.inkerman@gmail.com

Marin M. Omarova – clinical resident. ORCID: 0009-0000-8724-6721; e-mail: marinomarova@icloud.com



© Измайлова М.Я., Аракелов С.Э., Баирова В.Э., Бусел К.Р., 2026



Кардио-рено-метаболический синдром: мультиморбидный пациент и стратегия кардио- и нефропротекции

Измайлова М.Я.¹, Аракелов С.Э.², Баирова В.Э.^{1✉}, Бусел К.Р.¹

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

²Городская клиническая больница имени В.П. Демикова ДЗМ, Москва, Россия

В статье представлен клинический случай пациента с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД2), у которого выраженная декомпенсация углеводного обмена, вероятно, способствовала ухудшению течения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса на фоне хронической болезни почек смешанного генеза. Особое внимание уделено стратегии выбора кардио- и ренопротективной терапии с применением препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и высокоселективных антагонистов минералокортикоидных рецепторов с целью своевременного многофакторного терапевтического воздействия на разные компоненты кардио-рено-метаболического синдрома у мультиморбидного пациента. В представленном клиническом случае длительное бессимптомное течение СД2 (уровень гликированного гемоглобина – 17,5%) на фоне кардио-рено-метаболического синдрома могло послужить триггером развития нарушения ритма, потребовавшего проведения электроимпульсной терапии. Описанные данные демонстрируют необходимость активного скрининга углеводного обмена у пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, а также важность междисциплинарного подхода к ведению таких больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, кардио-рено-метаболический континуум, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, эмпагliflozin, финеренон, фибрилляция предсердий, полиморбидность

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 «FOCUS Эндокринология».

Для цитирования: Измайлова М.Я., Аракелов С.Э., Баирова В.Э., Бусел К.Р. Кардио-рено-метаболический синдром: мультиморбидный пациент и стратегия кардио- и нефропротекции. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):79–84. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-11>



Cardiorenal metabolic syndrome: A clinical case of a multimorbid patient and rationale for cardio- and nephroprotective therapy

Maryam Ya. Izmailova¹, Sergey E. Arakelov², Valeriia E. Bairova^{1✉}, Kamila R. Busel¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²V.P. Demikhov City Clinical Hospital of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russia

The paper presents a clinical case of a patient with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2 DM), in whom severe decompensation of carbohydrate metabolism probably contributed to the worsening of chronic heart failure with a reduced ejection fraction against the background of chronic kidney disease of mixed genesis. Special attention is paid to the strategy of choosing cardio- and renoprotective therapy using drugs from the group of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors and highly selective antagonists of mineralocorticoid receptors in order to timely multifactorial therapeutic effects on various components of cardio-reno-metabolic syndrome in a multimorbid patient. In the presented clinical case, a long-term asymptomatic course of T2DM2 (glycated hemoglobin level – 17.5%), against the background of cardio-reno-metabolic syndrome, could serve as a trigger in the development of rhythm disturbances that required electro-pulse therapy. The clinical case demonstrates the need for active screening of carbohydrate metabolism in patients at high and very high risk of cardiovascular complications, as well as the importance of an interdisciplinary approach in the management of such patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, chronic kidney disease, cardiorenal metabolic continuum, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, empagliflozin, finerenone, atrial fibrillation, polymorbidity

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: Izmailova MYa, Arakelov SE, Bairova VE, Busel KR. Cardiorenal metabolic syndrome: A clinical case of a multimorbid patient and rationale for cardio- and nephroprotective therapy. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):79–84. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-11>

Введение

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) в мире превышает 500 млн человек, при этом до 30–40% из них страдают хронической болезнью почек (ХБП), а риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с СД2 в 2–5 раз выше по сравнению с общей популяцией [1]. Наличие ХБП у пациентов с СД2 увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и смертности примерно в 2,7 раза [2]. Таким образом, СД2, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ХБП представляют собой три взаимосвязанных и взаимоотягощающих состояния, объединенных в современном медицинском обществе понятием «кардио-рено-метаболический синдром» [3].

Патофизиологическая связь между данными заболеваниями многогранна. Так, гипергликемия и инсулинорезистентность инициируют каскад метаболических и гемодинамических нарушений, включая активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление, фиброз миокарда и интерстиция почек [4].

Долгое время модель терапии пациентов с СД2 и сопутствующей сердечно-сосудистой и почечной патологией была глюкоцентричной, т.е. направленной преимущественно на контроль гликемии. Однако результаты крупных рандомизированных клинических исследований последнего десятилетия предопределили прорыв в подходах к лечению этой группы пациентов. Применение инновационных сахароснижающих препаратов теперь позволяет не только улучшить показатели гликемии, но и воздействовать на разные компоненты кардио-рено-метаболического синдрома. Так, выраженные кардио- и нефропротективные эффекты продемонстрировали представители класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). В исследовании EMPA-REG OUTCOME было показано снижение сердечно-сосудистой смертности на 38%, а госпитализаций по поводу ХСН на 35% у пациентов с СД2, принимавших эмпаглифлозин [5]. Согласно результатам другого крупномасштабного исследования, DECLARE-TIMI 58, при применении дапаглифлозина у больных с СД2 (60% участников имели множественные факторы риска ССЗ в отсутствие самих кардиоваскулярных заболеваний, остальные 40% — установленные ССЗ) отмечалось снижение риска госпитализации по поводу ХСН на 27%, комбинированного риска госпитализации по поводу ХСН и смерти от ССЗ — на 17%, нефропатии — на 46%, кардиоренального исхода (нефропатии / смерти от почечной или сердечно-сосудистой причины) — на 24% [6].

Другим важным инструментом в терапии кардио-рено-метаболического синдрома являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Известно, что рецепторы глюкагоноподобного пепти-

да-1 (ГПП-1) экспрессируются не только в β -клетках поджелудочной железы, но и в эндотелии сосудов, кардиомиоцитах, клетках юкстагломерулярного аппарата почек, а также в структурах центральной нервной системы, регулирующих аппетит, что объясняет множественные благоприятные плеiotропные эффекты арГПП-1. Активация этих рецепторов обуславливает реализацию кардио- и нефропротективных эффектов, а также оказывает положительное влияние на метаболический профиль. В исследовании SUSTAIN-6 (Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes) с участием 3297 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском добавление семаглутида к стандартной терапии в течение 104 нед. привело к снижению риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 26%, в первую очередь за счет снижения частоты нефатальных инсультов на 39%. Кроме того, риск новой или прогрессирующей нефропатии уменьшился на 36% [7].

В настоящее время также доступны и другие классы препаратов, благоприятно влияющие на течение ХБП и ХСН, в частности, высокоселективные нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов, наиболее изученным среди которых является финеренон. В исследовании FIDELIO этот препарат значительно замедлял темпы прогрессирования ХБП, снижая на 18% риск развития событий первичной почечной конечной точки (терминальной стадии почечной недостаточности, устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации на $\geq 40\%$ от исходного уровня или смерти от почечных причин) у пациентов с СД2 [8]. В недавнем исследовании FINEARTS-HF применение финеренона было ассоциировано с уменьшением риска сердечно-сосудистой смерти и незапланированной или экстренной госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 16% у пациентов с сохранной и умеренно сниженной фракцией выброса [9]. Более того, комбинация иНГЛТ-2, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) / блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и финеренона позволяет воздействовать на разные звенья патогенеза кардио-рено-метаболического синдрома, обеспечивая синергичный органопротективный эффект. Исследование Heerspink H. J. L. et al. показало, что совместное применение иНГЛТ-2 и финеренона на фоне терапии иАПФ/БРА способно снизить сердечно-сосудистые (госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, смерть по любой причине) и почечные риски (удвоение сывороточного креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности, смерть от почечных причин) у пациентов с ХБП и СД2 до 2 раз [10].

Таким образом, стратегия ведения пациентов с кардио-рено-метаболическим синдромом должна включать многофакторное терапевтическое воздействие, а также междисциплинарный подход к оказанию помощи.

Описание клинического случая

Пациент С., 71 год, был госпитализирован в экстренном порядке в отделение эндокринологии ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.П. Демихова Департамента здравоохранения города Москвы» в связи с выраженной декомпенсацией углеводного обмена. Ранее во время приема у кардиолога амбулаторно-поликлинического звена зафиксирована гликемия 33,24 ммоль/л, после чего была вызвана бригада скорой медицинской помощи. При поступлении пациент предъявлял жалобы на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке, которая усилилась в течение последних 2 нед., отеки голеней, жажду и онемение стоп.

Анамнез жизни пациента отягощен по сердечно-сосудистой и неврологической патологии: перенесенный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) со стентированием правой коронарной артерии (от 20.05.2025), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, ХСН IIА стадии, функциональный класс (ФК) 2 по NYHA (New York Heart Association), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 36% (по данным эхокардиографии от 20.06.2025). Также из анамнеза известно, что больной в течение длительного времени страдает гипертонической болезнью, с максимальным повышением артериального давления (АД) до 190/100 мм рт. ст., перенес четыре острых нарушения мозгового кровообращения (в 2004, 2009, 2014 и 2017 гг.) с формированием резидуальной неврологической симптоматики в виде умеренных когнитивных нарушений и легкого правостороннего гемипареза. На момент госпитализации получал на постоянной основе следующую терапию: ривароксабан 20 мг/сут., ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут., бисопролол 5 мг/сут., эналаприл 10 мг/сут., аторвастатин 20 мг/сут. Антигипертензивную терапию применял нерегулярно, самоконтроль АД не осуществлял.

Данные физического осмотра: рост 172 см, масса тела 86 кг, индекс массы тела (ИМТ) 29,1 кг/м². АД 145/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 118–124 уд./мин., нерегулярный пульс. Частота дыхательных движений 20/мин., сатурация кислорода 94%. При аускультации легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Тоны сердца аритмичные, приглушены, акцент II тона на аорте. Наблюдаются выраженные отеки нижних конечностей в области обеих голеней. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, узловые образования не пальпировались. При объективном осмотре глазные симптомы

(ретракция века, лагофтальм, экзофтальм, симптомы Штельвага, Мебиуса, Грефе) не выявлены. Экзофтальм отсутствовал. Пульсация тыльных артерий стоп и задних большеберцовых артерий снижена. При осмотре стоп диагностирована дистальная диабетическая полинейропатия сенсорной формы, симметричного типа.

При поступлении в стационар получены следующие **лабораторные показатели:** глюкоза крови — 28,35 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) — 17,5%, С-пептид — 4,26 нг/мл. Показатели кислотно-основного состояния — в пределах референсных значений. При оценке почечной функции установлено снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) до 53 мл/мин./1,73 м², микроальбуминурия составила 26,6 мг/сут. Также у пациента было отмечено выраженное повышение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) до 1146 пг/мл (референсные значения <376 пг/мл для пациентов старше 75 лет). Показатели печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза — 41 Ед./л, аспартатаминотрансфераза — 25 Ед./л) находились в пределах референсных значений, уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) составил 3,1 ммоль/л, общего холестерина — 4,1 ммоль/л, тиротропного гормона — 3,3 ммоль/л. Динамика лабораторных показателей наблюдавшегося пациента в ходе госпитализации представлена в *таблице 1*.

При выполнении электрокардиографии (ЭКГ) был зарегистрирован ритм фибрилляции предсердий с тахисистолой, частота желудочковых сокращений равнялась 121 уд./мин. Был проведен консилиум, в ходе которого принято решение о проведении электроимпульсной терапии (ЭИТ). Пациенту был восстановлен синусовый ритм с частотой 78 уд./мин. При контрольной ЭКГ отрицательной динамики выявлено не было.

При проведении эхокардиографии был выявлен диффузный гипокинез ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ была сохранена, однако имело место снижение ФВ ЛЖ по Simpson до 36%. Визуализированы гипертрофия миокарда ЛЖ, дилатация полости левого предсердия; признаки легочной гипертензии отсутствовали (систолическое давление в легочной артерии 21 мм рт. ст.).

При изучении электронной медицинской карты пациента было выяснено, что ранее ему была выполнена магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием, по результатам которой обнаружены участки гипокинеза в нижнеперегородочном и нижнем базальных сегментах ЛЖ. Выявлены ги-

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациента С. в ходе госпитализации
Table 1. Dynamics of the laboratory parameters of the patient S. during hospitalization

Показатель	При поступлении	3-и сутки	Перед выпиской
Глюкоза крови, ммоль/л	28,35	12,4–11,2–10,8–10,9	7,2
Креатинин, мкмоль/л	134,77	118,2	95,6
Скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI), мл/мин./1,73 м ²	45	52	58
Калий, ммоль/л	4,1	4,3	4,2



Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография сердца с применением контрастного препарата у пациента С. (стрелками указаны участки фиброза, а также выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка)

Figure 2. Cardiac magnetic resonance imaging with contrast agent administration in patient S. (arrows indicate areas of fibrosis and left ventricular hypertrophy)

гипертрофия миокарда ЛЖ без признаков обструкции его выносящего тракта, дилатация левого и правого предсердий; систолическая ФВ ЛЖ — 33%. Обращали на себя внимание МР-признаки участков фиброза в средних нижнеперегородочных, нижних сегментах ЛЖ, участки фиброза неишемического генеза в базальных, передне- и нижнеперегородочных сегментах ЛЖ (рис. 1).

В ходе суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру средняя ЧСС за сутки составила 74 уд./мин. (в синусовом ритме после ЭИТ). Зарегистрированы единичные наджелудочковые экстрасистолы (98 за сутки), желудочковые экстрасистолы отсутствовали, эпизоды фибрилляции предсердий не зарегистрированы, вариабельность сердечного ритма снижена.

При ультразвуковом исследовании артерий нижних конечностей обнаружен атеросклероз, диагностирована окклюзия задних большеберцовых артерий с обеих сторон.

Таким образом, с учетом данных анамнеза и лабораторно-инструментальных исследований был сформулирован клинический диагноз:

- основной диагноз: сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный. Целевой уровень HbA1c менее 8,0%;
- осложнения основного заболевания: нефропатия смешанного генеза (диабетическая, гипертонический нефроангиосклероз), ХБП С3аА1 (скорость клубочковой фильтрации — 53 мл/мин./1,73 м², микроальбуминурия — 26,6 мг/сут.). Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорная форма, симметричный тип;
- сопутствующие заболевания: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. ЭИТ от 25.12.2025 — синусовый ритм. Риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по CHA2DS2-VASc — 7 баллов. Ишемическая болезнь сердца (ИБС): постинфарктный кардиосклероз, стентирование правой коронарной артерии от 20.05.2025. Гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. ХСН со сниженной ФВ (ФВ 36%), ФК 2 по NYHA. Острые нарушения мозгового кро-

вообращения от 2004, 2009, 2014, 2017 гг. Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга 3 ст., субкомпенсация. Дислипидемия IIb. Атеросклероз артерий конечностей. Окклюзия левой и правой задних большеберцовых артерий. Хроническая ишемия нижних конечностей I ст.

Ввиду выраженной декомпенсации углеводного обмена (уровень HbA1c — 17,5%, показатели гликемии до 28 ммоль/л) с целью устранения глюкозотоксичности была инициирована базис-болюсная инсулиноterapia в сочетании с пероральной сахароснижающей терапией. Назначен инсулин длительного действия гларгин 16 ЕД. на ночь, инсулин сверхбыстрого/ультракороткого действия в зависимости от количества потребляемых хлебных единиц (ХЕ) и углеводного коэффициента из расчета 1 ХЕ: 1 ЕД. инсулина перед завтраком, обедом и ужином. Также рекомендован прием метформина в дозе 2000 мг/сут. и препарат из группы иНГЛТ-2 эмпаглитфлозина 10 мг/сут. с целью реализации кардио- и нефропротективного эффекта. В дальнейшем пациенту было рекомендовано повторное обращение к врачу-эндокринологу через 3 мес. с целью коррекции лечения. Больному было интенсифицировано лечение ХСН назначением современной комплексной терапии, которая включала прием карведилола 25 мг/сут., эналаприла 20 мг/сут., финеренона 10 мг/сут. (с учетом наличия ХБП, ХСН у пациента с СД2) и эмпаглитфлозина 10 мг/сут. После восстановления синусового ритма пациенту была продолжена антикоагулянтная терапия ривароксабаном 15 мг/сут., а к ацетилсалициловой кислоте добавлен клопидогрел 75 мг/сут. в рамках двойной антиагрегантной терапии после перенесенного стентирования. Также была оптимизирована гиполипидемическая терапия с целью достижения целевых значений липидного профиля у пациента очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (целевое значение ЛПНП менее 1,4 ммоль/л), увеличена доза аторвастатина до 40 мг/сут.

В связи с окклюзией задних большеберцовых артерий нижних конечностей пациент был консультирован сердечно-сосудистым хирургом. Специалистом рекомендовано продолжение приема антиагрегантной, антикоагулянтной, гиполипидемической терапии, а также выполнение мультиспиральной компьютерной томографии артерий нижних конечностей при прогрессировании ишемии.

На фоне назначенной терапии в ходе госпитализации отмечилась положительная динамика в виде улучшения общего состояния пациента и лабораторных показателей (табл. 1).

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода к лечению тяжелых мультиморбидных пациентов. Манифестация СД2 у наблюдавшегося пациента произошла на фоне существующей тяжелой сердечно-сосудистой и по-

ческой патологии: перенесенного инфаркта миокарда со стентированием, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, ХСН со сниженной ФВ (36%), ХБП. Уровень HbA1c 17,5% свидетельствовал о длительном малосимптомном течении диабета задолго до установки диагноза. Выраженная декомпенсация углеводного обмена могла послужить причиной ухудшения течения сердечной недостаточности, которое проявлялось усугублением симптомов ХСН, значительным повышением NT-proBNP (1146 пг/мл) и развитием пароксизма фибрилляции предсердий, потребовавшим проведения ЭИТ. Известно, что гипергликемия способствует электрическому и структурному ремоделированию миокарда предсердий, увеличивая риск развития и поддержания аритмий. В свою очередь, фибрилляция предсердий является, с одной стороны, следствием сердечной патологии, но с другой – выступает в качестве дополнительного фактора прогрессирования сердечной недостаточности [11].

У пациентов с СД сердечная недостаточность может являться не просто следствием ИБС или гипертонической болезни, а самостоятельным осложнением СД. В 2024 г. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) совместно с Ассоциацией сердечной недостаточности (Heart Failure Association, HFA) опубликовали консенсусный документ, в котором официально закрепили понятие «диабетическое поражение миокарда» (ранее использовался термин «диабетическая кардиомиопатия») как наличие систолической и/или диастолической дисфункции миокарда на фоне СД [12]. Принимая во внимание выявление участков фиброза миокарда неишемического генеза (по данным МРТ) на фоне длительной недиагностированной гипергликемии, изменения в миокарде у наблюдавшегося пациента могут иметь в том числе диабетический генез. Согласно консенсусу HFA – ESC, патогенез диабетического поражения миокарда включает несколько взаимосвязанных механизмов [12]:

1. **Метаболические нарушения.** Гипергликемия и инсулинорезистентность приводят к изменению субстратного метаболизма миокарда со снижением энергетической эффективности кардиомиоцитов, что способствует развитию сократительной дисфункции.
2. **Глюкозотоксичность и липотоксичность.** Накопление конечных продуктов гликирования и свободных жирных кислот вызывает оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию и апоптоз кардиомиоцитов.
3. **Активация РААС и фиброз.** Хроническая гипергликемия стимулирует локальную активацию РААС в миокарде, что вызывает развитие интерстициального фиброза и диастолической дисфункции.
4. **Микроваскулярная дисфункция.** Эндотелиальная дисфункция и утолщение базальной мембраны капилляров ухудшают перфузию миокарда, способствуя развитию ишемии без обструкции коронарных артерий.

Ключевым компонентом лечения пациента С. стало назначение современной многокомпонентной терапии, включающей препараты из группы иНГЛТ-2, иАПФ и финеренон.

Выбор препарата из класса иНГЛТ-2 основан на убедительных данных доказательной медицины, подтверждающих его кардио- и нефропротективные эффекты, независимые от сахароснижающего действия. Метаанализ, объединивший данные знаковых исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced с участием более 8000 пациентов, показал, что иНГЛТ-2 снижают риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН на 26% (отношение рисков (ОР) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,68–0,82) независимо от наличия СД [13]. Важно отметить, что эффект был одинаковым у пациентов как с СД2, так и без него, что подтверждает наличие у иНГЛТ-2 прямых кардиопротективных механизмов, не связанных с контролем гликемии. Кроме того, прием препаратов этой группы у пациентов с СД2 и ХБП снижает риск неблагоприятных почечных исходов. В метаанализе McGuire D. K. et al. использование иНГЛТ-2 было ассоциировано со снижением частоты серьезных нежелательных почечных событий, независимо от наличия СД2 [14]. Высокоselectивный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон в исследовании FIGARO-DKD, включавшем 7437 пациентов с СД2 и ХБП, продемонстрировал снижение первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу ХСН) на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ: 0,76–0,98) [15]. Более того, на фоне приема финеренона уменьшалась частота новых случаев сердечной недостаточности на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,50–0,93) [16].

В последние годы активно изучается вопрос о преимуществах комбинированной терапии иНГЛТ-2 и финереноном. Согласно результатам исследования CONFIDENCE, представленным в 2024 г., прием комбинации финеренона и эмпаглифлозина у пациентов с СД2 и ХБП с протеинурией приводит к снижению отношения альбумин/креатинин мочи на 29% больше, чем монотерапия финереноном, и на 32% больше, чем монотерапия эмпаглифлозином [17]. В исследовании Mortada I. et al. добавление финеренона к терапии иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 ассоциировалось со снижением общей смертности на 63% (ОР 0,37; 95% ДИ: 0,25–0,55) [18].

Таким образом, именно совместное назначение препарата из группы иНГЛТ-2 и финеренона на фоне применения иАПФ обладает максимальными кардио- и нефропротективными свойствами и патогенетически обосновано у коморбидных пациентов с ХБП и ХСН при отсутствии противопоказаний.

Заключение

Приведенный клинический случай является примером поздней диагностики СД2, что привело

к развитию жизнеугрожающего состояния у пациента с тяжелой мультиморбидной патологией. Выраженная декомпенсация углеводного обмена, вероятно, усугубила течение ХСН и могла послужить триггером возникшего нарушения ритма, потребовавшего коррекции терапии. Высокий уровень HbA1c (17,5%) в отсутствие ранее установленного диагноза СД указывал на длительное бессимптомное течение заболевания, которое могло быть выявлено при своевременном скрининге. Представленное наблюдение подчеркивает необходимость активного скрининга углеводного обмена, особенно у уязвимой группы

пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, включая лиц с ИБС, фибрилляцией предсердий и ХСН. Чрезвычайно важно своевременное назначение инновационных препаратов с доказанными кардио- и нефропротективными эффектами у пациентов, страдающих СД2 в сочетании с ХСН и ХБП, независимо от уровня HbA1c. Также необходимо помнить о значимости комплексного подхода с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов при лечении пациентов с кардио-ре-но-метаболическим синдромом для достижения оптимальных клинических результатов.

Литература/References

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S207–S238. <https://doi.org/10.2337/dc25-S010>
- Schneitz L, Leisher A, Festa A, Mundlein A, Plattner T, Mayer G, et al. Type 2 diabetes and chronic kidney disease as long-term predictors of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2024;54(12):e14374. <https://doi.org/10.1111/eci.14374>
- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland J, Tuttle KR, Khan SS, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-kidney-metabolic health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–35. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>. Erratum in: *Circulation*. 2024;149(13):e1023. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001241>
- Muttruc V, Bologa C, Şorodoc V, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: A New Paradigm in Clinical Medicine or Going Back to Basics? *J Clin Med*. 2025;14(8):2833. <https://doi.org/10.3390/jcm14082833>
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al.; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1475–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407107>
- Heerspink HJL, Vart P, Jongs N, Neuen BL, Bakris G, Claggett B, et al. Estimated lifetime benefit of novel pharmacological therapies in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A joint analysis of randomized controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(11):3327–36. <https://doi.org/10.1111/dom.15232>
- Mangieri A, Montalto C, Poletti E, Sticchi A, Crimi G, Giannini F, et al. Heart failure and atrial fibrillation: Like love and marriage or friends with benefits? *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(18):2231–33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1032>
- Seferovic PM, Paulus WJ, Rosano G, Polovina M, Petrie MC, Jhund PS, et al. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(9):1893–903. <https://doi.org/10.1002/ehf.3347>
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):148–58. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
- Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: Analyses from the FIGARO-DKD trial. *Circulation*. 2022;145(6):437–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983>
- Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Mottl AK, et al. Finerenone and empagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to baseline GLP-1 receptor agonist use: A prespecified analysis of the CONFIDENCE trial. *Diabetes Care*. 2025;48(11):1904–13. <https://doi.org/10.2337/dc25-1673>
- Mortada I, Lee AW, Sahu A, Nwaogu C, Quach V, Mansour S, et al. Additive cardio-renal benefits of finerenone and SGLT2 inhibitor combination therapy in diabetic CKD: A propensity-matched real-world study. *Am J Cardiol*. 2026;266:92–97. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2026.02.035>

Рукопись получена 29.12.2025. Рецензия получена 10.04.2026. Принята к публикации 27.04.2026.

Received: 29.12.2025. Revision Received: 10.04.2026. Accepted: 27.04.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Измайлова М.Я. — научное руководство, редактирование текста.

Араkelов С.Э. — концепция, научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи, редактирование.

Бairoва В.Э., Бусел К.Р. — сбор материала, написание текста.

Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и формировании заключительной версии статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Maryam Ya. Izmailova — scientific leading, editing.

Sergey E. Arakelov — the article concept, scientific leading, approval of the manuscript for publication.

Valeriia E. Bairova, Kamila R. Busel — writing the article, data processing.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Измайлова Мария Ярагевна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

Араkelов Сергей Эрнестович — д. м. н., профессор, главный врач. ORCID: 0000-0003-3911-8543; e-mail: doctorgkv@gmail.com

Бairoва Валерия Эдуардовна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

Бусел Камила Рустамовна — клинический ординатор. ORCID: 0009-0005-3623-8445; e-mail: kamimilka994@gmail.com

AUTHORS INFO

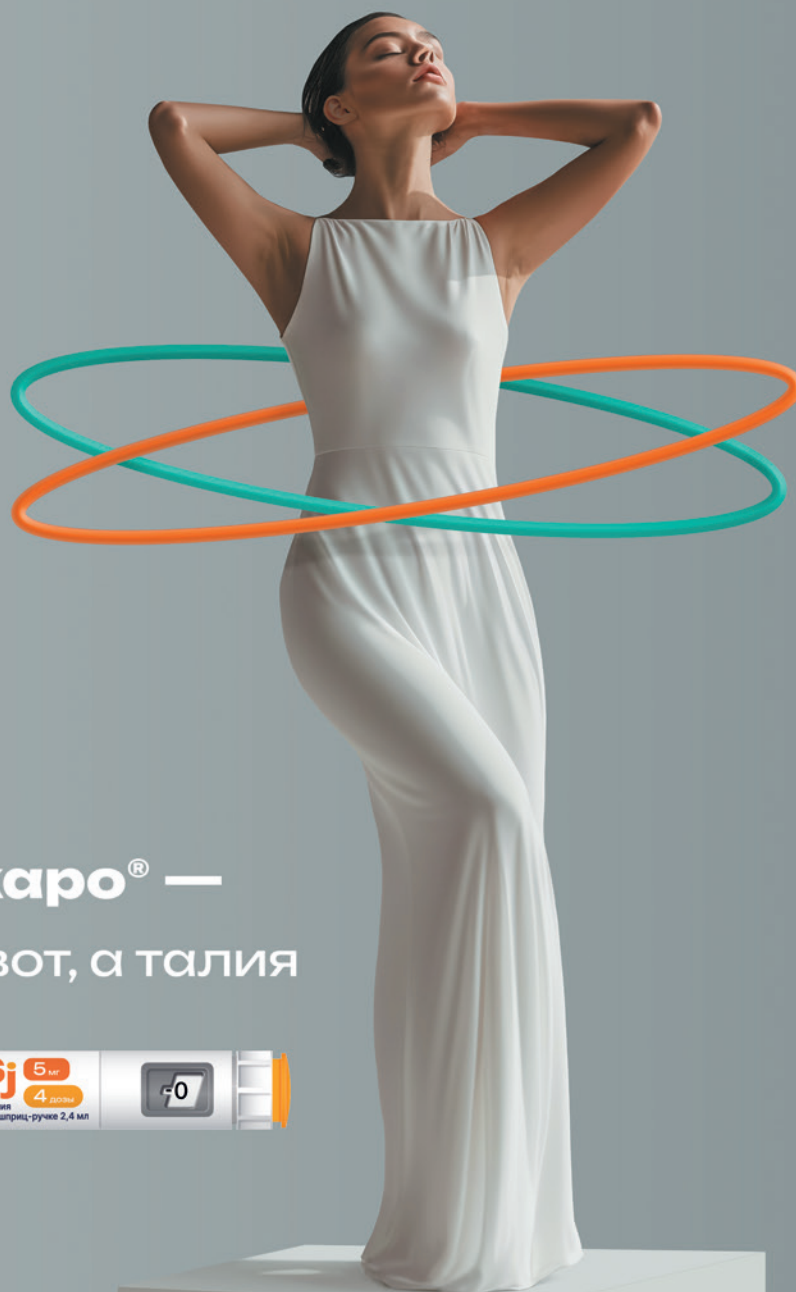
Maryam Ya. Izmailova — assistant at the Department of endocrinology. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

Sergey E. Arakelov — Dr. Sci. (Med.), professor, chief physician. ORCID: 0000-0003-3911-8543; e-mail: kirill.inkerman@gmail.com

Valeriia E. Bairova — assistant at the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia. ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

Kamila R. Busel — clinical resident. ORCID: 0009-0005-3623-8445; e-mail: kamimilka994@gmail.com

Новая эра двойного действия
в лечении СД2 и ожирения



®
sejaro

Седжаро® —
Не живот, а талия



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 ГСН в широкой популяции пациентов с СД2 и ≥2 дополнительными факторами СС-риска или с диагностированным ССЗ, а также снижение HbA1c¹.

СД2 – сахарный диабет 2 типа; ГСН – госпитализация по поводу сердечной недостаточности; СС – сердечно-сосудистый; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(005264)-(ПФ-РУ) от 22.04.2024. https://astrazeneca.ru/api/m-dia/%D0%9E%D0%A5%D0%98%D0%9F_%D0%A4%D0%BE%D1%80%D1%81%D0%B8%D0%B3%D0%B0_%D0%BE%D1%82_22.04.2024_fwvcjen.pdf 2. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGui-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 «АстраЗенка Фармасытикалз».

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.

Общая характеристика
лекарственного препарата
Форсига (дапаглифлозин)



AstraZeneca

Реклама